

4° CONVEGNO PEDIATRICO (1999)

I Sintomi di Sospetto di una Malattia Metabolica

Alice Donati

Dipartimento di Pediatria - Università degli Studi di Firenze

INTRODUZIONE

Gli errori congeniti del metabolismo (ECM) sono difetti geneticamente determinati di una proteina-enzima; più raramente la proteina può avere una funzione di trasporto, di attivazione di un enzima, di protezione, strutturale. I meccanismi patogenetici possono essere pertanto diversi e peraltro non ancora completamente noti per alcune forme, ad esempio accumulo di materiali a monte del difetto, produzione di prodotti collaterali tossici, difetto del prodotto a valle del blocco enzimatico. Attualmente sono conosciuti circa 400 ECM ma il numero degli enzimi presenti nell'organismo umano è stimato intorno a 10.000 ed è ipotizzabile che le patologie da ECM ancora da individuare siano numerose. E' inoltre ipotizzabile che alcuni difetti metabolici, ad esempio correlati alla sintesi di DNA e RNA, siano incompatibili con la vita e possano essere responsabili dell'alta frequenza di aborti spontanei specie in comunità ad elevata endogamia con segregazione di difetti in omozigosi. Nuovi difetti metabolici vengono "continuamente" descritti; molto recente è per esempio la descrizione del difetto di timidina fosforilasi, enzima importante nella regolazione della disponibilità di timidina per la sintesi del DNA e quindi particolarmente importante per la sintesi del DNA mitocondriale, che presenta alta velocità di replicazione. Tale difetto enzimatico è responsabile della sindrome MNGIE, caratterizzata da dismotilità intestinale con disturbi gastroenterici pseudostrutturali, leucodistrofia e neuropatia periferica.

Nuovi gruppi di ECM vengono anche descritti ad esempio è di pochi mesi fa (settembre '99) la segnalazione di un difetto nella sintesi di cisteinil-leucotrieni. La presenza di importanti manifestazioni neurologiche in due bambini è un aspetto interessante di un errore di un metabolismo (leucotrieni-acido arachidonico) conosciuto implicato nei fenomeni immunologici ma non nel metabolismo cerebrale.

La reale incidenza degli ECM, nonostante i progressi nelle conoscenze e nelle tecnologie, è ancora certamente sottostimata in quanto sono considerate patologie rare e pertanto spesso non sospettate; questo risulta evidente dai lunghi iter diagnostici di alcuni pazienti e dall'anamnesi familiare che è spesso positiva per soggetti con sintomatologie analoghe ma senza una corretta diagnosi. Gli ECM sono singolarmente rari, ma se considerati nel loro insieme hanno un'incidenza relativamente alta e attualmente si ritiene che circa 1 neonato ogni 200 ne sia affetto.

Per la maggior parte di essi l'ereditarietà è di tipo autosomico recessivo; più raramente la trasmissione è X-legata ad esempio il difetto di ornitina carbamil transferasi (OCT), ed ancora più rare sono le forme ad ereditarietà autosomica dominante. Una altra modalità di trasmissione è quella matrilineare che interessa le malattie da difetto del DNA mitocondriale, essendo i mitocondri di origine esclusivamente materna.

La conoscenza del tipo di trasmissione di ogni malattia è estremamente utile per indirizzare correttamente gli accertamenti e pertanto lo studio accurato dell'anamnesi familiare rappresenta una tappa fondamentale nell'iter diagnostico di un sospetto ECM. E' importante all'anamnesi familiare il rilievo di consanguineità dei genitori, morti inspiegate, malattie neurologiche non ben definite o ritardi dello sviluppo psicomotorio di vario grado.

L'anamnesi di decessi numerosi in epoca neonatale o infantile in soggetti maschi può suggerire un difetto X-legato: ad esempio OCT oppure la Sindrome di Barth, patologia recentemente descritta

caratterizzata da cardiomiopatia, neutropenia ciclica, elevata escrezione di acido 3-metilglutaconico ed exitus solitamente intorno al primo anno di vita. Peraltro la negatività dell'anamnesi familiare non deve far escludere un ECM perché la frequente ereditarietà autosomica recessiva e la scarsa natalità fanno apparire tali casi sporadici.

E' importante una diagnosi precoce e questa si attua in :

1) PAZIENTI PRESINTOMATICI > screening neonatale. Per la fenilchetonuria è disponibile su tutto il territorio nazionale. Di recente impiego una nuova e costosa apparecchiatura, la tandem mass spettrometria (MS/MS) consente la diagnosi su spot di circa 25 ECM. E' attualmente disponibile in pochi centri italiani.

2) PAZIENTI SINTOMATICI > sospetto clinico precoce di ECM.

Il pediatra ha un ruolo chiave: sospettare precocemente un ECM e indirizzare ai Centri con specifica competenza per una diagnosi precisa di difetto.

Sulla base della loro presentazione clinica e dell'epoca di esordio gli ECM possono essere schematicamente suddivisi in quelli ad esordio acuto, neonatale o tardivo, e in quelli a decorso cronico. Sia le forme ad esordio acuto neonatale che tardivo possono avere poi manifestazioni acute intermittenti.

In un soggetto con un quadro clinico suggestivo, eventualmente supportato da una anamnesi familiare e personale, l'iter diagnostico deve essere intrapreso il più presto possibile, soprattutto per i casi ad esordio acuto, nei quali la prognosi è tanto migliore quanto più precoce sono la diagnosi e l'inizio della terapia specifica, ovviamente quando disponibile. A causa dell'importanza del consiglio genetico alla famiglia, la eventualità di una diagnosi di ECM deve essere attentamente valutata, anche per quelle forme a decorso cronico progressivo a prognosi sfavorevole. Infatti, per molti di essi è disponibile la diagnosi prenatale che può essere eseguita mediante studi biochimici e/o enzimatici e/o molecolari su liquido amniotico o amniociti o villi coriali.

ESORDIO ACUTO

I tempi per la diagnosi possono essere molto brevi e, in caso di exitus, se i materiali biologici adeguati non sono disponibili, lo studio anatomopatologico non riesce in genere a dare informazioni specifiche; viceversa un corretto iter diagnostico e una tempestiva e adeguata terapia possono consentire una migliore prognosi quoad vitam e quoad valetudinem nel soggetto affetto e un consiglio genetico-diagnosi prenatale nella famiglia a rischio.

La sintomatologia è in parte aspecifica e confondibile con patologie più frequenti quali ad esempio encefalite, sepsi, malattie dell'apparato gastro-intestinale, epatopatia di sospetta origine infettiva, ma alcuni segni clinici o clinico-anamnestici specie in associazione con alcuni dati di laboratorio, se adeguatamente interpretati, possono indirizzare genericamente verso gli ECM, o essere suggestivi di uno specifico difetto.

Per un orientamento diagnostico è importante una precisa "anamnesi alimentare":

- Abitudini alimentari quali ad esempio rifiuto di cibi proteici (deficit ciclo dell'urea) o frutta e dolci (intolleranza ereditaria al fruttosio) del paziente e/o di familiari
- Relazione temporale ingestione alimento o pasto-sintomatologia
- Relazione sintomatologia – distanza dal pasto (ad esempio ipoglicemia dopo digiuno breve > Glicogenosi I o prolungato > Glicogenosi III, deficit gluconeogenesi).

Spesso la sintomatologia acuta insorge successivamente a modificazioni dietetiche: inizio dell'allattamento (galattosio > galattosemia), svezzamento (maggiore apporto proteico > deficit ciclo urea e organicoacidurie, maggiore apporto di leucina > Sindrome ipoglicemia-iperammoniemia), aumento del tempo di digiuno ‡ ipoglicemia in deficit gluconeogenesi e glicogenosi, introduzione di frutta e saccarosio ‡ intolleranza ereditaria al fruttosio, deficit di fruttosio 1-6 difosfatasi. Le infezioni, specie se febbrili o con interessamento gastrointestinale, rappresentano spesso l'evento scatenante l'esordio acuto in quanto determinano digiuno e/o catabolismo proteico endogeno. Le manifestazioni cliniche hanno caratteristiche diverse in casi di esordio acuto neonatale o in epoche successive (acuto tardivo-intermittente).

ESORDIO ACUTO NEONATALE

Il neonato ha un repertorio limitato di risposte e pertanto diverse patologie (ad es. malattie infettive, malattie primitive del sistema nervoso, malattie gastrointestinali ecc.) possono manifestarsi con gli stessi sintomi (sintomatologia aspecifica): rifiuto dell'alimentazione, vomito, scarso accrescimento, letargia, ipotonia, disidratazione. La presenza di vomito ripetuto associato a distensione addominale può indirizzare verso un problema di tipo chirurgico quale stenosi ipertrofica del piloro o ostruzione intestinale. Se la diagnosi di ECM è stata omessa in un neonato venuto ad exitus, la causa del decesso viene spesso attribuita a sepsi, che peraltro rappresenta una frequente evenienza in alcuni difetti metabolici (ad es. sepsi da E. Coli nella galattosemia, nella Sindrome di Barth e nella glicogenosi IB). La sintomatologia acuta può essere secondaria ad un difetto di produzione d'energia (difetti della gluconeogenesi, malattie mitocondriali, malattie perossisomali, deficit della β -ossidazione) o ad accumulo di sostanze tossiche (organico acidurie, deficit ciclo dell'urea, aminoacidopatie). Alcuni segni-sintomi (sintomatologia specifica) vanno accuratamente ricercati e possono permettere di distinguere fra un quadro da deficit energetico ed un quadro da intossicazione.

QUADRO DA INTOSSICAZIONE: La sintomatologia, non presente alla nascita, inizia a manifestarsi dopo un periodo di benessere, variabile da qualche ora a qualche giorno (intervallo libero). L'epoca di comparsa della sintomatologia è legata non solo all'introduzione dell'alimentazione (proteine alimentari) ma anche al catabolismo endogeno neonatale (quindi anche un ritardo nell'inizio dell'alimentazione può essere favorente). Un ruolo importante nella diagnosi spetta in questi pazienti non solo al pediatra neonatologo ma anche, soprattutto oggi con la precoce dimissione dal punto nascita, al pediatra di base in quanto il neonato viene dimesso dalla nursery apparentemente sano e presenta la sintomatologia a domicilio. È importante la valutazione clinica. In questo gruppo di patologie sono solitamente presenti all'esordio: rifiuto dell'alimentazione, alterazione dello stato di coscienza con sopore, perdita dei riflessi arcaici, crisi di apnea, bradicardia, ipotermia. Il neonato appare ipotonico, ma un esame clinico più attento consente di evidenziare ipotonia assiale con ipertono agli arti oppure, in risposta a stimolazioni, fluttuazioni del tono muscolare con opistotono, ipertono del tronco e/o degli arti o movimenti anomali a tipo pedalamento, elevazione degli arti o "boxing"; questi movimenti possono essere confusi con crisi convulsive che viceversa sono solitamente più tardive. Possono essere presenti anche movimenti oculari anomali ed epatomegalia. Un odore particolare delle urine e di alcune secrezioni corporee può essere utile ai fini diagnostici (Tabella 1).

Tabella 1 - ODORI PARTICOLARI

MSUD Sciropo d'acero	HAWKINSINURIA Piscina (cloro)
ISOVALERICOACIDEMIA Piedi sudati	TRIMETILAMINURIA Pesce marcio
GLUTARICOACIDURIA TIPO II Piedi sudati	FENILCHETONURIA Urine di topo
DEF. MULTIPLA DI CARBOSSILASI Urine di gatto	ACIDURIA METILCROTONICA Urine di gatto

QUADRO DA DEFICIT ENERGETICO: I segni clinici, a volte già presenti alla nascita, indicano che il difetto metabolico può interferire anche con lo sviluppo intrauterino (es. dismorfismi cranio-facciali nelle m.perossisomiali, malformazioni cerebrali quali difetti di girazione e agenesia del corpo calloso nelle m.perossisomiali, iperglicinemia non chetotica e difetto di fumarasi); l'intervallo libero è spesso assente. I sintomi più frequenti sono grave ipotonia (di origine neurologica e/o muscolare) e convulsioni precoci, spesso miocloniche; può essere presente cardiomiopatia. Le alterazioni dello stato di coscienza (letargia e coma) raramente sono sintomi iniziali.

ESORDIO ACUTO TARDIVO

Le manifestazioni cliniche acute possono essere tardive con esordio non solo nelle età pediatriche successive, ma anche nell'adolescenza o nell'età adulta. Le manifestazioni cliniche acute o acute-intermittenti possono essere diverse e tra loro variamente combinate:

- Episodi Reye-like
- Coma o alterazioni dello stato di coscienza
- Turbe comportamentali-sintomi psichiatrici
- Modificazioni del tono muscolare
- Alterazioni neurologiche (stroke, atassia, epilessia, disturbi del movimento)
- Vomito
- Ipoglicemia
- Epatopatia
- SIDS (Sudden infant death syndrome)
- Mioglobinuria
- Cardiopatia (insufficienza cardiaca acuta, aritmia)

Possono essere associate altre manifestazioni: ritardo mentale e/o convulsioni, infezioni ricorrenti (specie da candida), deficit di accrescimento, odori peculiari, tubulopatia, alterazioni ematologiche (anemia megaloblastica, leucopenia, piastrinopenia), alterazioni della coagulazione, quadri malformativi cerebrali (agenesia del corpo calloso, turbe della girazione) o di altri organi (cisti renali), alterazioni cutanee (alopecia, fotosensibilità, rash cutanei, lesioni vescico-bollose). L'esordio acuto tardivo, oltre che in malattie già conosciute per questo tipo di manifestazioni, è stato riportato anche in malattie note per l'andamento cronico progressivo, come ad esempio nella sin-

drome di Leigh, della quale recentemente è stata descritta una presentazione acuta fulminante. Possono essere responsabili di manifestazioni acute tardive alcune porfirie ed in particolare la Porfiria Acuta Intermittente con crisi di dolori addominali, disturbi psichici e polineuropatia scatenati a volte dalla somministrazione di barbiturici, o la malattia di Hartnup con sintomi psichiatrici ed atassia. Altri ECM possono manifestarsi nell'infanzia con episodi acuti di atassia a volte associati a letargia e vomito. Tali episodi si presentano spesso in concomitanza di episodi febbrili o assunzione di particolari alimenti (ad esempio difetti ciclo urea, organicoacidurie, malattie mitocondriali, ecc.). Una sintomatologia ricorrente è fortemente suggestiva di ECM. Le manifestazioni intermittenti possono evolvere rapidamente verso la risoluzione spontanea, o viceversa verso l'exitus nonostante la tempestiva istituzione di terapia intensiva di supporto; le crisi atassiche peraltro possono durare anche qualche settimana. Gli episodi acuti possono essere ricorrenti con apparente benessere nei periodi intercorrenti e la diagnosi può essere difficoltosa se gli adeguati accertamenti non vengono eseguiti nella fase acuta. A volte da una anamnesi accurata emerge che nel periodo neonatale si sono verificate manifestazioni acute non correttamente diagnosticate. Alcuni eventi possono precipitare l'episodio acuto e in caso di episodi acuti-ricorrenti la presenza di uno stesso evento precipitante può indirizzare la diagnosi (Tabella 2).

**Tabella 2 - EVENTI SCATENANTI GLI EPISODI ACUTI
IN ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO**

(da Scriver 1995, modificata)

<u>EVENTO SCATENANTE</u>	<u>MALATTIA</u>
SVEZZAMENTO	Intolleranza ereditaria al fruttosio Deficit di fruttosio 1-6 difosfatasi Deficit del ciclo urea Sindrome HHH Intolleranza alle proteine con lisinuria Malattia delle urine a sciroppo d'acero Acidurie organiche
FRUTTOSIO	Intolleranza ereditaria al fruttosio Deficit di fruttosio 1-6 difosfatasi
GALATTOSIO	Galattosemie
GLICEROLO	Intolleranza al glicerolo
PROTEINE	Deficit ciclo urea Sindrome HHH Intolleranza alle proteine con lisinuria Malattia delle urine a sciroppo d'acero Acidurie organiche Iperinsulinismo/Iperammoniemia
CARBOIDRATI	Deficit di piruvato deidrogenasi Deficit della catena respiratoria
INFEZIONI, CATABOLISMO, DIGIUNO, FEBBRE	Aminoacidopatie Acidurie organiche Deficit della β -ossidazione Deficit del ciclo urea Deficit della gluconeogenesi Glicogenosi
INTERVENTI CHIRURGICI, ANESTESIA, FEBBRE, DIGIUNO	Aminoacidopatie Acidurie organiche Deficit della β -ossidazione Deficit del ciclo urea Deficit della gluconeogenesi Glicogenosi Omocistinuria (fenomeni tromboembolici)
FARMACI	Porfiria Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

ITER DIAGNOSTICO

L'approccio diagnostico degli ECM ad esordio acuto si basa oltre che su una attenta valutazione clinico-anamnestica su esami di laboratorio e strumentali. Le indagini di laboratorio necessarie per un inquadramento diagnostico sono spesso disponibili nella maggior parte delle strutture ospedaliere (indagini di primo livello), ma alcune indagini di secondo livello sono effettuabili solo in laboratori specializzati.

DECORSO CRONICO

Le problematiche degli ECM con manifestazioni croniche sono diverse rispetto a quelli con esordio acuto:

- non exitus in tempi brevi,
- decorso più o meno lentamente progressivo,
- i segni clinici possono essere inizialmente sfumati.

E' comunque importante una diagnosi precoce anche se non in termini di ore o giorni, per la possibilità, in alcuni casi, di una specifica terapia (ad es. dieta, vitamine, neurotrasmettitori, enzimatica) e quindi di minori danni e miglior prognosi quoad vitam e quoad valitudinem. Quando una specifica terapia non è disponibile è comunque importante una diagnosi precoce per un corretto consiglio genetico e diagnosi prenatale, onde evitare la nascita di altri soggetti affetti.

Gli ECM possono essere responsabili di quadri clinici diversi con interessamento dei più vari organi ed apparati (Tabella 3).

Tabella 3 - ECM: sintomatologia cronica

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Manifestazioni neurologiche• Alterazione circonferenza cranica• Alterazione cute e annessi• Dismorfismi• Quadri malformativi• Manifestazioni gastro-intestinali• Epatopatia e/o epatomegalia e/o splenomegalia• Miopatia• Difetti di accrescimento• Alterazioni osteo-articolari• Alterazioni oculari• Alterazioni uditive• Alterazioni ematologiche• Nefropatia• Alterazioni respiratorie• Alterazioni cardiovascolari• Alterazioni endocrine |
|--|

Talvolta le manifestazioni extraneurologiche precedono, in alcuni casi anche di anni, la sintomatologia neurologica, ad esempio l'insufficienza surrenalica nella X-adrenoleucodistrofia e peraltro può anche rimanere l'unica manifestazione (M. di Addison isolata). Anche le manifestazioni di dismotilità intestinale (diarrea, scarso accrescimento, quadro simile da malassorbimento) possono precedere di anni la neuropatia periferica e il quadro di leucodistrofia nella S. di MNGIE. L'epatospleno-

megalìa può precedere le manifestazioni neurologiche in alcuni casi di M. di Niemann-Pick e di M. di Gaucher. D'altra parte segni extraneurologici possono essere l'unica manifestazione di ECM, tanti gli esempi:

- La calcolosi renale nella cistinuria,
- L'epatomegalia associata a scarso accrescimento in glicogenosi, mentre può mancare la sintomatologia da ipoglicemia,
- Lussazione del cristallino associato a fenotipo marfanoide nella omocistinuria,
- Miopatia fino ad un quadro tipo distrofia muscolare in glicogenosi tipo II e III, difetti della β -ossidazione e malattie mitocondriali,
- Manifestazioni ossee dolorose a tipo "crisi ossee" possono essere il sintomo d'esordio di M. di Gaucher tipo I (ricercare la splenomegalia, possono essere presenti segni di necrosi ossea tipo Perthes o di artrite) o della M. di Fabry (ricercare gli angiocheratomi cutanei e i segni oculari);
- Febbre ricorrente associata o meno a iperIgD in mevalonicoaciduria (presente durante gli episodi febbrili).

Talvolta un'alterazione di esami di laboratorio di routine, eseguiti per motivi banali ad esempio scarso accrescimento o intervento chirurgico, possono essere spia di ECM, ad esempio l'ipertransaminasemia può essere indicativa di epatopatia o, se associata ad elevata creatinasi, di miopatia che possono avere una causa genetico-metabolica.

La maggior parte degli ECM è responsabile di manifestazioni a carico del Sistema Nervoso e più spesso una patologia genetico-metabolica viene sospettata quando sono presenti problemi neurologici.

Le principali manifestazioni neurologiche croniche che possono essere osservate negli ECM sono:

- Ritardo psicomotorio
- Arresto-regressione psicomotoria
- Ritardo mentale
- Ipotonia
- Spasticità
- Disturbi motori
- Atassia
- Neuropatia
- Epilessia
- Disturbi del movimento
- Emiplegia
- Disturbi del comportamento

Elementi che devono far sospettare un ECM sono:

- anamnesi familiare positiva per malattia neurologica progressiva,
- arresto e regressione psicomotoria,
- ritardo psicomotorio con grave ipotonia senza una causa definita,
- manifestazioni neurologiche specifiche,
- associate manifestazioni non neurologiche,
- neuroimmagini indicative (ad esempio leucodistrofia).

Se l'esordio è nei primi mesi di vita, quando non sono state ancora raggiunte tappe importanti dello sviluppo, può essere difficile mettere in evidenza un arresto o regressione psicomotoria. Il primo segno, più che una perdita di funzioni già acquisite, può essere rappresentato da ritardo nelle acquisizioni. Nei primi 6 mesi di vita le manifestazioni neurologiche generiche sono rappresentate da uno

scarso interesse all'ambiente, una incapacità a seguire la luce e gli oggetti, a rotolare, a mantenere la posizione seduta, uno scarso controllo della testa, un non corretto uso delle mani.

L'anamnesi delle tappe di sviluppo può essere anche non corretta, perchè i genitori possono non essere precisi soprattutto se non hanno avuto esperienza di altri figli normali. La valutazione di foto o video può consentire di evidenziare l'epoca di esordio, la progressività e le caratteristiche cliniche. Talvolta un'infezione o un trauma vengono riferiti dai genitori all'esordio della regressione psicomotoria; in realtà questi eventi rappresentano solo elementi evidenziatori di una regressione latente ma possono essere confondenti ed allungare i tempi di diagnosi.

Quando l'esordio è successivo al primo semestre di vita è più evidente l'arresto-regressione psicomotoria, specie se sono state acquisite tappe importanti dello sviluppo quali la stazione eretta o la deambulazione o alcuni elementi del linguaggio. Talvolta un ritardo più o meno sfumato nelle acquisizioni è già presente e successivamente si ha un progressivo aumento delle difficoltà motorie fino a perdita della deambulazione, se acquisita e della posizione seduta. Talvolta il coinvolgimento può essere inizialmente solo motorio; altre volte vi è un contemporaneo deterioramento motorio e mentale.

Il quadro clinico può essere confuso con una diplegia spastica non evolutiva da sofferenza pre o perinatale. Nella diagnosi differenziale devono essere considerati alcuni dati:

Dati in favore di danno ipossico-ischemico

- Asfissia intrauterina
- Liquido amniotico tinto
- Parto distocico
- Prematurità
- Cause materne (ipertensione, preeclampsia, tossiemia gravidica, diabete)
- Gemellarità
- Immediati segni di sofferenza alla nascita
- Reperti tipici dell'ecografia cerebrale

Dati in favore di ECM

- Gravidanza e parto regolari
- Parto a termine
- Intervallo libero
- Segni extraneurologici
- Anamnesi familiare
- Alterazioni biochimiche
- Decorso progressivo

Le manifestazioni neurologiche conseguenti a ECM possono coinvolgere ad esempio sia il Sistema Nervoso Centrale (SNC) che il Sistema Nervoso Periferico (ad esempio nella leucodistrofia metacromatica) o possono coinvolgere ad esempio il cervelletto e/o il tronco cerebrale oppure i nuclei della base (il 25% dei casi di sindrome di Leigh inizia nel 2° anno di vita).

In alcuni ECM è preminente il coinvolgimento della sostanza grigia (ceroidolipofuscinosi, sialidosi, sfingolipidosi) con un arresto dello sviluppo intellettuale, deterioramento mentale e alterazioni comportamentali frequenti, spesso sono precoci le manifestazioni epilettiche e l'atassia.

In alcune forme di ECM il decorso è così lentamente progressivo che il quadro clinico di ritardo psicomotorio appare fisso, "statico", non evolutivo; peraltro l'assenza di danno perinatale o di altre ipotesi causali, l'associazione eventuale di segni extraneurologici, possono indirizzare gli accertamenti verso un ECM: ad esempio fenilchetonuria, tirosinemia oculo-cutanea, mucopolisaccaridosi, ecc. Ripetute valutazioni cliniche possono essere utili per distinguere una forma statica da una for-

ma progressiva metabolica.

Nelle forme ad esordio più tardivo, dal 3°-4° anno di vita fino all'adolescenza, inizialmente possono essere coinvolti alcuni sistemi neuronali ad esempio i tratti corticospinali, il cervelletto, i nuclei della base, i nervi periferici con sintomatologia correlata: a) paraplegia spastica progressiva (es: Malattia di Krabbe, Leucodistrofia metacromatica); b) emiplegia; c) atassia cerebellare; d) disturbi del movimento; e) epilessia; f) neuropatia progressiva; g) deterioramento cognitivo, modificazioni comportamentali (Tabella 16).

In alcuni ECM ad esordio tardivo la prima manifestazione che precede altre anche di molti mesi può essere un deterioramento mentale con progressive difficoltà scolastiche, alterazioni della personalità e del comportamento. I due più frequenti pattern di comportamento sono caratterizzati da irritabilità, agitazione, azioni violente, impulsive e irrazionali o al contrario da uno stato di calma e indifferenza. È importante che i neuropsichiatri siano allertati su una possibile causa genetico-metabolica, e ricerchino altri segni clinici, neurologici ed extraneurologici, e procedano ad indagini biochimiche-strumentali più specifiche. La presenza di un contemporaneo deterioramento cognitivo con riduzione della memoria, errori di sintassi, scarso orientamento temporo-spaziale fino ad arrivare ad uno stato di demenza devono indirizzare ad una attenta valutazione clinica nella ricerca di segni neurologici (aumento o assenza dei riflessi osteotendinei, segni piramidali o extrapiramidali, difetto visivo, alterazione dei movimenti coniugati degli occhi) o extraneurologici (ad esempio alterazioni cutanee tipo melanoderma o pellagra-like, epatomegalia etc). Talvolta la manifestazione d'esordio di ECM può essere un quadro francamente psichiatrico con una sindrome psicotica, depressione o allucinazioni. L'autismo è raramente associato a ECM ma tratti autistici si possono trovare in alcuni pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), malattia di Sanfilippo, difetto di adenilsuccinatoliasi e nella ceroidolipofusinosi precoce infantile; in quest'ultima sono riportati anche movimenti tipo "washing hands" ed altre stereotipie. L'effettuazione dello screening neonatale per la PKU non deve far dimenticare questa patologia e la possibilità di manifestazioni neurologiche di vario tipo (compresi quadri di diffusa alterazione della sostanza bianca) per diagnosi omessa a causa di screening neonatale falso-negativo o non eseguito.

L'atassia cerebellare può essere la manifestazione principale in alcuni ECM, ma non è mai un fenomeno isolato ed è variabilmente associata ad atassia sensoriale, segni piramidali, polimiocloni, epilessia, deterioramento mentale.

Un'emiplegia spastica progressiva può essere la manifestazione iniziale, isolata anche per alcuni mesi, di forme ad esordio giovanile di leucodistrofia metacromatica e di malattia di Krabbe, di adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD) e di malattia di Leigh.

Le manifestazioni epilettiche possono essere occasionalmente presenti in tutte le encefalopatie da ECM, e non raramente sono presenti nelle forme evolutive in fase avanzata, solo in alcuni ECM rappresentano una frequente o principale e costante manifestazione. Sono una precoce manifestazione in molti ECM con polioencefalopatia mentre sono di solito rare e tardive nelle leucodistrofie. Quando le convulsioni sono precoci e rappresentano la principale manifestazione di un ECM, i problemi di diagnosi differenziale con le più comuni e frequenti encefalopatie acquisite e con l'epilessia primaria sono rilevanti. In alcuni ECM con encefalopatia lentamente progressiva, convulsioni generalizzate rare ed isolate possono precedere anche di molti mesi altri segni clinici ed in questi casi è quindi difficile ipotizzare una patologia genetico-metabolica specialmente se il pattern EEG è in accordo con un'epilessia generalizzata primaria. Viceversa può aiutare la diagnosi un deterioramento cognitivo mal correlabile con le manifestazioni epilettiche o con l'assunzione di farmaci. Le manifestazioni epilettiche negli ECM possono essere generalizzate di vario tipo, anche spasmi infantili, mentre estremamente rare sono le assenze tipiche come pure la sindrome di Lennox-Gastaut. Nessun tipo di convulsione è specifico per un ECM ma una epilessia mioclonica (scosse miocloniche multiple interessanti tutte le parti del corpo associate a convulsioni toniche, atoniche e assenze atipiche con ampie variazioni nel tempo), specialmente in un bambino di età inferiore ai 3 anni, deve indirizzare gli accertamenti anche verso una possibile causa genetico-metabolica. Analogamente non vi sono alterazioni EEG specifiche di ECM, tuttavia la presenza di

un progressivo deterioramento dell'attività di fondo, eventualmente anche con perdita del pattern del sonno in un bambino con manifestazioni epilettiche deve suggerire un'encefalopatia progressiva e un possibile ECM. In alcuni ECM le manifestazioni convulsive sono correlate a ipoglicemia (ad es. difetti della β-ossidazione mitocondriale, organicoacidurie e difetti del metabolismo dei carboidrati). Recentemente è stato segnalato un ECM caratterizzato da convulsioni ipoglicemiche in soggetti con iperinsulinismo-iperammoniemia, causato da mutazione nel gene della glutammato deidrogenasi. La persistenza di ipoglicemia (achetotica) nell'iperinsulinismo è responsabile di danni cerebrali permanenti e secondariamente di frequenti manifestazioni epilettiche. Importante è il riconoscimento e l'introduzione di una terapia precoce e adeguata (le forme di iperinsulinismo-iperammoniemia sono responsive a dieta e diazossido). I pazienti affetti da iperinsulinismo-iperammoniemia presentano nel 1° anno di vita manifestazioni convulsive dopo il pasto specie se proteico, spesso allo svezzamento, in quanto la leucina alimentare stimola il rilascio di insulina. I disturbi del movimento, cioè movimenti anormali involontari quali corea, atetosi, distonia, mioclono non epilettico, tremori, tic, ballismo sono manifestazioni neurologiche frequenti in età pediatrica, solitamente associati ad alterazioni del tono muscolare e della postura (rigidità, ipocinesia, bradicinesia); talvolta diversi tipi di movimento involontario possono coesistere (es. corea ed atetosi). Cause frequentemente ritenute responsabili di disturbi del movimento sono la sofferenza neonatale ipossico-ischemica (paralisi cerebrale extrapiramidale) o le infezioni, ma deve essere anche considerata la possibilità di una eziologia genetica o genetico-metabolica. Molti ECM possono infatti determinare disturbi del movimento. Sono difetti coinvolgenti i più diversi metabolismi e pertanto diversi sono i meccanismi patogenetici dimostrati o ipotizzati come ad esempio: a) alterazione del contenuto in metalli dei nuclei della base (rame nella malattia di Wilson, ferro nella malattia di Hallervorden-Spatz); b) disturbi dell'omeostasi osmotica o dell'equilibrio acido-base (organicoacidurie, deficit del ciclo dell'urea); c) disturbi di neurotrasmettitori (difetti del metabolismo delle biptेरine e del triptofano); d) distorsione della geometria neuronale (malattie d'accumulo lisosomiale). Nella malattia di Lesch-Nyhan, difetto X-linked del metabolismo delle purine, i sintomi extrapiramidali compaiono generalmente dopo il primo anno di vita mentre il ritardo psicomotorio è già evidente fin dai primi mesi; altre manifestazioni caratteristiche sono la tendenza all'automutilazione e la calcolosi renale secondaria all'iperuricemia, quest'ultima può essere il primo segno clinico rilevato e l'insufficienza renale è spesso responsabile del decesso. Coreo-atetosi ad esordio nel 2°-3° anno di vita può essere la prima importante manifestazione dell'Atassia-Teleangectasica o m. di Louis-Bar, altri segni clinici sono l'asinergia oculocefalica, teleangectasie congiuntivali, infezioni respiratorie ricorrenti, bassi livelli plasmatici di IgA.

La malattia metabolica congenita più comunemente conosciuta come responsabile di disturbi del movimento è la malattia di Wilson, ma la sintomatologia neurologica è raramente presente in età pediatrica manifestandosi solitamente nella seconda decade di vita mentre il coinvolgimento epatico è più precoce e spesso scoperto per un casuale riscontro di ipertransaminasemia. Le manifestazioni neurologiche mostrano due pattern maggiori, spesso dissociati: una rigidità parkinsoniana generalizzata con disartria, disfagia, facies amimica, spasmi dolorosi o invece tremori grossolani posturali e intenzionali. La dimostrazione dell'anello corneale di Kayser-Fleischer e la determinazione plasmatica di rame e ceruloplasmina, la cupruria (di base ed eventualmente dopo carico di penicillamina), il dosaggio del rame epatico consentono la diagnosi.

Le neuroimmagini hanno un ruolo importante nell'indicare la presenza di una patologia genetico-metabolica. Il rilievo di leucodistrofia è suggestivo di ECM. La RM, più sensibile della TC, consente, mediante l'uso di appropriate sequenze, una precisa valutazione del processo di mielinizzazione permettendo talora di evidenziare, ad esempio nelle forme giovanili di leucodistrofia metatacromatica o di m. di Krabbe, quadri di leucodistrofia in presenza di sintomatologia invece modesta e aspecifica. Salvo qualche eccezione, le alterazioni della SB sono bilaterali e simmetriche, mostrando a volte quadri suggestivi che possono indirizzare verso la diagnosi. Spesso, in fase avanzata di malattia, le immagini RM perdono di specificità lasciando il posto a grave atrofia generalizzata.

La presenza di manifestazioni a carico di altri organi o apparati è importante per indirizzare la diagnosi verso alcuni gruppi di ECM o verso uno specifico ECM. Sono riportati di seguito alcuni esempi più significativi.

Cute e annessi. Cute e capelli chiari possono evocare PKU, viceversa nella X-ALD può essere presente iperpigmentazione cutanea, espressione di insufficienza surrenalica. L'alterazione tipo pili torti è specifica della malattia di Menkes, mentre capelli secchi con aspetto della tricoressi nodosa è indicativo di argininsuccinicoaciduria. Nelle mucopolisaccaridosi e in altre malattie da accumulo lisosomiale sono presenti ipertricosi e sopracciglia folte. Anomala distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo è presente nella sindrome CDG. Cute spesso, noduli cutanei, teleangectasie, angiocheratomi, ittiosi, lesioni eczematose, rash pellagra-simili, ipercheratosi palmo-plantare, fotosensibilità, malar flush sono altre manifestazioni di ristretti gruppi o specifici ECM. Ernie sono frequenti nelle malattie da accumulo lisosomiale.

Circonferenza cranica. La circonferenza cranica è solitamente normale alla nascita e l'ECM può essere causa di riduzione della velocità di crescita, come espressione di un danno progressivo cerebrale, con conseguente microcrania. Macrocefalia, espressione di un aumento del volume dell'encefalo o di idrocefalo, può essere presente già alla nascita nella glutarico aciduria tipo I, nel periodo postnatale, più o meno precocemente, in alcune leucodistrofie, nella gangliosidosi GM2 e GM1, nelle mucopolisaccaridosi. La presenza di leucodistrofia associata ad una eccessiva crescita della circonferenza cranica associata a leucodistrofia nel 1° anno di vita può essere fortemente indicativa di m. di Canavan o di Alexander o di altre leucodistrofie; le manifestazioni cliniche della Canavan e della Alexander associate alle neuroimmagini (ipodensità della SB diffusa nella prima, frontale nella seconda) possono indirizzare verso l'una o l'altra patologia.

Facies. Lineamenti grossolani si fanno maggiormente evidenti nel tempo fino a configurare la facies a "gargouille" nella mucopolisaccaridosi I e II, mentre sono meno evidenti in altre mucopolisaccaridosi e glicoproteinosi. Altri particolari dismorfismi sono presenti nelle malattie perossisomiali, mitocondriali e nella sindrome di Lowe.

Occhio. Alterazioni oculari sono presenti in oltre la metà degli ECM. Sono espressione di alterazione del SN in quanto la retina e i nervi ottici sono parte del SNC: strabismo, nistagmo, movimenti oculari anomali, degenerazione pigmentaria della retina, macchia "rosso-ciliegia" ed altre degenerazioni maculari, atrofia ottica, paralisi oculare nucleare e soprannucleare. Alterazioni oculari extraneurologiche sono ad esempio la cataratta, la lussazione del cristallino, le opacità corneali, il glaucoma.

Fegato e milza. La presenza di epatosplenomegalia associata a manifestazioni neurologiche può indirizzare specificatamente verso una malattia da accumulo lisosomiale (malattia di Niemann-Pick, malattia di Gaucher, gangliosidosi GM1 tipo 1, ecc). L'epatomegalia è presente ad esempio in malattie perossisomiali (malattia di Zellweger, malattia di Refsum infantile ecc) e nella malattia di Wilson. Steatorrea ed epatopatia possono indirizzare verso la malattia di Refsum.

Accrescimento staturo-ponderale. Scarso accrescimento associato a vomito, anoressia, diarrea e dismotilità intestinale sono presenti in numerosi ECM quali ad esempio: aminoacidopatie, difetti del ciclo dell'urea, organicoacidurie, sindrome CDG, alcune malattie mitocondriali (Pearson e MNGIE). Questa sintomatologia gastro-intestinale può portare a diagnosi errate di intolleranza alle proteine del latte, celiachia, allergie alimentari, stenosi ipertrofica del piloro. Una bassa statura può non essere secondaria ai suddetti sintomi "digestivi" ma parte integrante del quadro clinico e associata (mucopolisaccaridosi, glicoproteinosi) o meno (malattia di Niemann-Pick, malattie mitocondriali) a disosostosi multipla. Il fenotipo marfanoide è tipico dell'omocistinuria.

Scheletro. La presenza di “disostosis multiplex” è segno di malattia lisosomiale; limitazioni articolari e gibbo dorsolombare possono essere altre manifestazioni. Calcificazioni patellari sono presenti nella S. di Zellweger, rizomelia è presente in alcuni difetti perossisomiali.

Alterazioni respiratorie. Turbe del respiro possono essere secondarie ad alterazioni dell’equilibrio acido-base o ad iperammoniemia in organicoacidurie e difetti del ciclo dell’urea; possono inoltre essere presenti nella sindrome di Leigh. Infiltrazione polmonare, tipo miliariforme si può osservare nelle malattie di Niemann-Pick, di Gaucher e di Farber.

Apparato cardiovascolare. Alterazioni cardiache (ad esempio cardiomiopatia, alterazioni valvolari, alterazioni del ritmo cardiaco) e/o vascolari possono essere presenti in: mucopolisaccaridosi ed altre malattie da accumulo lisosomiale, malattie mitocondriali, malattia di Menkes, omocistinuria ed in altri ECM; pericardite e/o miocardiopatia nella sindrome CDG.

Rene. Nefropatie, tubulopatie, insufficienza renale e calcolosi possono essere manifestazioni di vari ECM.

Alterazioni uditive. In numerose malattie da accumulo lisosomiale (mucopolisaccaridosi, glicoproteinosi) è presente un difetto uditivo neurosensoriale e trasmissivo. Un’abnorme risposta (estensoria delle mani e degli arti seguita da mioclonie) agli stimoli uditivi acuti ed improvvisi è costantemente presente nella malattia di Tay-Sachs e di Sandhoff, meno frequente nella malattia di Krabbe e nella gangliosidosi GM1.

Malformazioni. Nell’ultimo decennio, diversamente da quanto ritenuto in passato, è apparso evidente che alcuni ECM possono essere responsabili di difetti di sviluppo cerebrale e malformazioni somatiche. Esempio tipico la sindrome di Zellweger dove sono presenti dismorfismi faciali (fronte alta, epicanto, orecchio esterno malformato, micrognazia, pliche del collo abbondanti), difetti di migrazione neuronale, displasia cistica renale; in un’altra patologia perossisomiale è presente rizomelia (Condrodisplasia puntata rizomelica). Malformazioni faciali, oculari, degli arti, genito-urinarie, cardiache etc, sono presenti in altri ECM ad esempio la glutarico aciduria tipo II, la sindrome di Smith-Lemli-Opitz. In quest’ultima, da tempo conosciuta come sindrome genetica, è stato recentemente identificato come causa un difetto enzimatico nella conversione del 7-deidrocolesterolo a colesterolo; è pertanto presente ipocolesterolemia mentre è elevato il precursore a monte del difetto.

I meccanismi teratogenetici in queste malattie non sono ancora perfettamente chiariti: tossicità diretta di metaboliti in elevate concentrazioni o anormali, o carenza di prodotti a valle del difetto enzimatico. Da non dimenticare in questo ambito la embrio-fetopatia da PKU materna. E’ frequente, e strettamente correlata ai livelli plasmatici di fenilalanina nei primi mesi di gravidanza, la fetopatia in figli di madre iperfenilalaninemia: basso peso alla nascita, microcefalia, dismorfismi simili alla sindrome fetto-alcolica, palatoschisi, malformazioni cardiache, atresia esofagea, malformazioni ano-rettali e intestinali. E’ importante pertanto determinare sempre la fenilalaninemia materna in caso di microcrania o sindrome polimalformativa.

DIAGNOSI

L'iter diagnostico negli ECM può essere lungo e complesso, per esempio in presenza di manifestazioni aspecifiche o di ECM poco noti o "nuovi", d'altra parte in alcuni casi la presenza di specifici quadri RM e/o segni e sintomi specifici può portare ad una indagine biochimica mirata (ad esempio determinazione di VLCFA plasmatici in X-adrenoleucodistrofia) e/o molecolare.

In altri casi seppure la sintomatologia sia aspecifica, banali esami di routine possono indirizzare verso un ECM:

- chetonuria in un neonato deve essere sempre considerata anormale e segno di malattia metabolica;
- ipoazotemia può essere spia di un difetto del ciclo dell'urea;
- granulocitopenia e piastrinopenia possono essere presenti in organicoacidurie;
- anemia megaloblastica può indirizzare alla diagnosi di metilmalonico aciduria;
- acidosi metabolica con elevato gap anionico e pH urinario < 5 può indirizzare verso una organicoaciduria (comunque l'assenza di acidosi metabolica non deve fare escludere peraltro una organico aciduria né una acidosi lattica, in quest'ultima infatti il pH si mantiene normale fino a livelli di lattacidemia di 5 mmol/l, circa 2 volte e mezzo i valori normali);
- alcalosi respiratoria è spesso presente in caso di iperammoniemia;
- iponatremia con iperkaliemia verso la insufficienza surrenalica (adrenoleucodistrofia);
- bassi livelli di colesterolo verso Smith-Lemli-Opitz ma anche verso patologia perossisomiale.

I dati clinico-anamnestici, gli esami ematochimici ed urinari di base insieme alle indagini radiologiche, neuroradiologiche ed elettrofisiologiche orientano verso accertamenti più complessi, talora eseguibili solo in laboratori specializzati: analisi degli aminoacidi plasmatici ed urinari, acidi organici ed acido orotico urinari, glicosfingolipidi, oligosaccaridi e mucopolisaccaridi urinari, VLCFA, determinazione dell'attività enzimatiche.

Importante è la raccolta dei materiali idonei. In caso di esordio acuto-intermittente punto essenziale ai fini di una corretta e precoce diagnosi è la necessità della raccolta dei campioni durante la fase acuta e prima dell'inizio della terapia.

Nella maggior parte delle malattie neurometaboliche i test enzimatici sono eseguiti su plasma, leucociti o fibroblasti in coltura, talvolta sono necessari frammenti di muscolo o di fegato, oppure globuli rossi interi. Le macchie di sangue adsorbite su carta da filtro (come per il test di Guthrie) possono essere indicate per alcuni test, come la determinazione dell'attività della diidropteridina reductasi, e pratiche perché di facile spedizione a grande distanza. In alcune malattie, come nei difetti della catena respiratoria o di piruvato deidrogenasi, può essere necessario eseguire il dosaggio enzimatico su più tessuti (muscolo e fibroblasti in coltura) a causa della specificità di tessuto o della variabilità degli isoenzimi, fatto che può complicare una eventuale diagnosi prenatale.

Alcune alterazioni strumentali sono suggestive di ECM:

- ECOGRAFIA RENALE. Reni policistici sono presenti nella sindrome di Zellweger e glutarico aciduria tipo II. Recentemente sono stati riportati nel difetto di carnitina palmitoiltransferasi ad esordio acuto neonatale, associati a quadri malformativi del SNC.
- EEG. Tracciato di "suppression burst" è frequente nella iperglicinemia non chetotica.
- ECG-ECOCARDIOGRAMMA. Disturbi del ritmo e/o cardiomiopatia possono essere presenti più o meno precocemente, più o meno acutamente in diverse patologie (ad esempio mitocondriali, difetti b-ossidazione, Sindrome di Barth).
- RX SCHELETRO. Calcificazioni patellari sono presenti nella malattia di Zellweger. Disostosi multipla o alterazioni più sfumate simil-rachitiche (trama grossolana, doppio margine diafisario) sono caratteristiche nelle malattie da accumulo lisosomiale.

- VALUTAZIONE OCULISTICA. Cataratta, opacità corneali, alterazioni retiniche, glaucoma possono essere osservati in vari ECM. Mentre tali alterazioni da sole non rivestono specifico significato, in associazione con altri segni clinici, dati biochimici o strumentali possono essere molto utili ad indirizzare la diagnosi.
- ECOGRAFIA e RM ENCEFALO (Tabella 8). Alterazioni del corpo calloso (agenesia, ipoplasia) sono state riportate in numerosi ECM e possono essere ben evidenti all'Ecografia cerebrale.

In caso di imminente pericolo di vita del paziente o di exitus improvviso da causa ignota è importante prelevare e conservare la maggior quantità di materiali biologici necessari per poter arrivare ad una precisazione diagnostica e indispensabili per un consiglio genetico.

BIBLIOGRAFIA

Aicardi J. The inherited leukodystrophies: a clinical overview. *J Inher Metab Dis* 1993;16:733.

Di Mauro S, Bonilla E. Mitochondrial Encephalomyopathies. In Rosenberg RN, Prusiner SB, Di Mauro S, Barchi RL editors. *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease*. Boston: Butterworth-Heinemann 1997,201.

Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment*. 2nd edition. New York: Springer 1996.

Gascon GG, Ozand PT, Brismar J. Movement disorders in childhood organic acidurias. Clinical, neuroimaging, and biochemical correlations. *Brain & Development* 1994, 16:94.

Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children*. 2nd edition. New York: McGraw-Hill, 1996.

Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999;283:689.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th edition, New York: McGrawHill 1995.

Stanley CA, Lieu YK, Betty YL, Burlina AB, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998;338:1352.

Zammarchi E, Donati MA, Ciani F, Pasquini E, et al. Failure of early dextromethorphan and sodium benzoate therapy in an infant with nonketotic hyperglycinemia. *Neuropediatrics* 1994;25:13.

Zammarchi E, Filippi L, Novembre E, Donati MA. Biochemical evaluation of a patient with a familial form of leucine-sensitive hypoglycemia and concomitant hyperammonemia. *Metabolism* 1996;45:957.