

ALLEGATO "A"

CONTRIBUTO PER LO STUDIO DELLE
MALATTIE EREDITARIE DEL METABOLISMO NEL BAMBINO

PROGETTO ANNO 2015

*“Studio delle Malattie Ereditarie del Metabolismo nel Bambino in Sardegna:
Screening Neonatale, Mucopolisaccaridosi, Malattia di Wilson
Malattia Celiaca”*

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 452 DEL 21 APR. 2015

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO IL DIRETTORE SANITARIO
Dott.ssa Antonella Carreras Dott. Pier Paolo Pani

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott.ssa Savina Ortu

Il Responsabile del Progetto

Prof. Paolo Moi



Introduzione

Le malattie metaboliche ereditarie se considerate singolarmente sono delle patologie rare, alcune rarissime, ma quando considerate globalmente, come evidenziato da studi e ricerche e dati epidemiologici degli ultimi 25 anni, diventano patologie relativamente frequenti. La rarità è il principale fattore responsabile del numero esiguo di medici e di centri impegnati in maniera sistematica nella diagnosi, cura ed assistenza per tali patologie.

Come chiaramente indicato dalla Commissione "Malattie Metaboliche Ereditarie", e da quella sulle malattie rare, del Centro Studi Ministero della Sanità, la riorganizzazione sul territorio dei programmi assistenziali necessita di nuovi modelli operativi che affrontino l'approccio al paziente con malattia rara in maniera multidisciplinare, e per quanto riguarda le malattie metaboliche, attraverso l'azione coordinata di Centri ad alta qualificazione e di comprovata esperienza, dotati di servizi e strumentazioni indispensabili per la "presa in carico" dei pazienti.

Con questo progetto ci si propone quindi di verificare la frequenza in Sardegna di alcune delle Malattie Ereditarie (e non) del Metabolismo nel Bambino e di approfondire la conoscenza di alcuni aspetti ad esse legate.

L'U.O. Malattie Metaboliche e Screening Neonatale, Centro di Riferimento per la Sardegna, esegue lo Screening Neonatale Obbligatorio della Fenilchetonuria, lo Screening della Biotinidasi, lo Screening Metabolico Allargato, il test quantitativo delle Mucopolisaccaridosi.

L'U.O. Gastroenterologia Pediatrica ed Autoimmunità Epatica conduce da anni studi sulla Malattia Celiaca mentre l'U.O. di Epatopatie Genetiche è impegnata nello studio genetico e clinico della **Malattia di Wilson**.

L'obiettivo principale del presente progetto è di mettere a disposizione del Servizio Sanitario Regionale (SRR) dati che possano essere utili a potenziare in modo più mirato i Servizi Sanitari della Sardegna o per una migliore pianificazione dell'assistenza.

Screening Neonatale della Fenilchetonuria

La fenilchetonuria o PKU è una malattia genetica metabolica rara. I soggetti affetti da PKU non riescono a metabolizzare la fenilalanina, un amminoacido presente nel cibo, che si accumula nel sangue fino a provocare danni al cervello e al sistema nervoso. Se la malattia non è diagnosticata nel periodo neonatale, possono verificarsi danni cerebrali irreversibili determinando un deficit delle funzioni cognitive e ritardo mentale. La patologia può inoltre causare un rallentamento della reattività, scarsa concentrazione, calo della memoria e problemi emotivi, quali depressione, ansia e irritabilità. Sebbene non esistano attualmente cure per la PKU, un'attenta gestione dei livelli di fenilalanina, svolta solitamente attraverso l'alimentazione, consente alla maggior parte dei bambini affetti da PKU di crescere in modo naturale e condurre un'esistenza normale.

La PKU può presentarsi in diverse forme classificate come classica, lieve/moderata e benigna, in base ai livelli di fenilalanina nel sangue. La definizione esatta di ciascuna forma varia da Paese a Paese. (1)

L'obiettivo primario di questo progetto consisterà nel determinare il numero delle diagnosi di PKU, distinte nelle differenti forme cliniche, riscontrate in Sardegna negli ultimi 5 anni. Inoltre saranno verificate la tempestività di diagnosi e le modalità di intervento attuate dall'U.O. Malattie Metaboliche e Screening Neonatale.

Screening Neonatale della Biotinidasi:

Il deficit di biotinidasi (BTD) è un difetto congenito del metabolismo della biotina che, in assenza di trattamento, è caratterizzato da convulsioni, disturbi respiratori, ipotonia, rash cutaneo, alopecia, perdita dell'udito e ritardo dello sviluppo.

La prevalenza del deficit clinico di biotinidasi (BTD) è stimata in 1/61.000. La frequenza dei portatori nella popolazione generale è circa 1/120 e sono note più di 150 mutazioni del gene BTD associate alla malattia.

I sintomi del deficit di BTD compaiono tipicamente nei primi mesi di vita, ma la prognosi è molto buona se i pazienti sono trattati prima della comparsa dei sintomi e si attengono al trattamento previsto (2).

Il deficit di BTD è identificato generalmente mediante Screening Neonatale. La nostra U.O. Malattie Metaboliche e Screening Neonatale effettua dal 2013 tale screening per tutta la Sardegna.

Anche in questo caso, l'obiettivo principale è di natura epidemiologica vogliamo quindi stabilire il numero delle diagnosi di BTD riscontrate in Sardegna negli ultimi 2 anni, descrivendo sia la tempestività di diagnosi che le modalità di intervento attuate dall'U.O. Malattie Metaboliche e Screening Neonatale.

Mucopolisaccaridosi: diagnosi e caratterizzazione

Le Malattie rare in età pediatrica sono state oggetto di un recente convegno intitolato 'Le Malattie Rare: alleanza tra territorio e Ospedale', svoltosi sabato 21 Marzo 2015 presso la Facoltà di Medicina del Polo Unico Ospedaliero di Perugia e che si è soffermato principalmente sulle Mucopolisaccaridosi, un gruppo di patologie da accumulo lisosomiale. Si stima che, nella popolazione generale, le Mucopolisaccaridosi colpiscano un paziente su 25.000 nati vivi. I sintomi e i segni clinici presentano disostosi multiple, ritardo di sviluppo, epatosplenomegalia, deformità a livello scheletrico, bassa statura, dismorfismi facciali, opacità corneale, problemi cardiaci." Attualmente si conoscono nove diverse tipologie di Mucopolisaccaridosi:

Mucopolisaccaridosi I, che comprende:

Mucopolisaccaridosi I H, chiamata anche malattia di Hurler. Caratterizzata da deficit di alfa-L-iduronidasi lisosomiale.

Mucopolisaccaridosi I S, riclassificazione della Mucopolisaccaridosi V, chiamata anche malattia di Scheie, la forma più innocua fra le varie tipologie.

Mucopolisaccaridosi I HS, chiamata anche malattia di Hurler-Scheie, riclassificazione della Mucopolisaccaridosi VIII

Mucopolisaccaridosi II, chiamata anche sindrome di Hunter

Mucopolisaccaridosi III, chiamata anche sindrome di Sanfilippo, nelle varianti A, B, C e D. Ha la caratteristica di coinvolgere il sistema nervoso durante la sua manifestazione ⁽¹⁾.

Mucopolisaccaridosi IV, chiamata anche malattia di Morquio, nelle varianti A e B. Colpisce la struttura scheletrica e altre parti del corpo dove si osservano varie anomalie, l'enzima in questione è il N-acetilgalattosamina-6-solfato.

Mucopolisaccaridosi V, riclassificata Mucopolisaccaridosi I S

Mucopolisaccaridosi VI, chiamata anche malattia o sindrome di Maroteaux-Lamy, dove si mostrano comunemente segni di patologie oculari ⁽²⁾.

Mucopolisaccaridosi VII, chiamata anche sindrome di Sly, dovuta a deficit di β -glucuronidasi. Di questa forma, fortunatamente, non si conoscono casi in Italia.

Mucopolisaccaridosi VIII, riclassificata Mucopolisaccaridosi I HS

Mucopolisaccaridosi IX, chiamata anche deficit di ialuronidasi

Al momento non c'è una cura definitiva. Si è visto qualche risultato su alcuni casi e in alcune forme con il trapianto di midollo osseo che tuttavia non può essere definito un rimedio

definitivo. Si iniziano a vedere i risultati ottenibili mediante terapia di sostituzione enzimatica o ERT (oggi disponibili per l'MPS I, MPS VI e per l'MPS II, in un futuro prossimo per la MPS IV). Viene riposta molta fiducia (i dati sono solo iniziali) nella somministrazione della genisteina; infatti, alcuni studi hanno esaminato in modelli in vitro e sull'animale il ruolo della genisteina nel trattamento delle MPS ⁽³⁻⁴⁾.

Si intravede qualche spiraglio anche mediante la terapia enzimatica intratecale (per i pazienti con disturbi neurologici) e nella terapia genica (MPS II e III). Il trattamento di scelta per una vita dignitosa è la somministrazione degli enzimi deficitari ⁽⁵⁾.

Lo scopo del nostro studio per quanto concerne le Mucopolisaccaridosi è quello di studiare la frequenza della patologia in Sardegna e di utilizzare una metodica che permetta di identificare il tipo di glicosaminoglicano eliminato. Infatti, oltre alla valutazione quantitativa preliminare di GAGs totali sui campioni di urina raccolti, che viene eseguita in via esclusiva dalla nostra U.O. Malattie Metaboliche e Screening Neonatale dal 2014, si intende attuare una determinazione in elettroforesi su acetato di cellulosa in Bario-acetato per l'identificazione del pattern di escrezione che permette appunto di definire il tipo di MPS diagnosticato.

La Tipizzazione HLA nella Celiachia

La celiachia (CD) è una malattia autoimmune con una forte componente genetica ad ereditarietà multifattoriale nella quali recenti studi GWAS hanno identificato circa 40 regioni coinvolte nel determinare l'insorgenza della malattia. A dispetto di un così elevato numero di regioni genetiche coinvolte nella CD la regione responsabile maggiormente del rischio genetico per la CD è il sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) che nell'uomo è denominato HLA.

Nella CD si conoscono una serie di variazioni (o alleli) per alcuni geni HLA di classe II come principali fattori genetici responsabili del rischio di malattia. Nei fratelli e genitori dei probandi c'è un aumento di circa 10 volte del rischio di malattia rispetto alla popolazione generale.

La tipizzazione HLA nei pazienti affetti da CD e nei familiari è effettuata dalla nostra U.O. di Gastroenterologia Pediatrica e Autoimmunità Epatica sin dagli anni 90. Si tratta di un test di suscettibilità che valuta la maggiore o minore predisposizione di un individuo a sviluppare la malattia in base alla presenza/assenza di fattori di rischio (DQ2, DQ8).

La presenza di una delle combinazioni HLA di predisposizione determina un aumento del rischio di celiachia, mentre l'assenza delle stesse rende del tutto improbabile lo sviluppo della malattia. Si tratta di un test genetico che pur non avendo un significato diagnostico assoluto può contribuire a risolvere casi dubbi; viene soprattutto utilizzato per il suo significato predittivo negativo in quanto soggetti negativi per DQ2, DQ8 si ammalano molto raramente. L'assenza dei marcatori HLA permette ad esempio di tranquillizzare i familiari degli affetti riconducendo il loro rischio di malattia a valori uguali o addirittura inferiori a quelli della popolazione generale. La tipizzazione HLA ha soprattutto il significato di evitare successivi inutili controlli in soggetti non geneticamente predisposti alla malattia, con il doppio risultato di tranquillizzare coloro che risultino negativi e di alleggerire impegno e costi del follow-up.

La legge 123/2005 richiede interventi operativi più idonei a "facilitare l'individuazione di celiaci sintomatici o appartenenti a categorie a rischio, a prevenire le complicanze e monitorare le patologie associate, nonché a definire i test diagnostici e di controllo per i pazienti affetti da malattia celiaca". Le linee guida ministeriali del 2008 per la diagnosi e il monitoraggio della celiachia prevedono la tipizzazione HLA come saggio di II livello in caso di anticorpi e/o biopsia dubbi o discrepanti e in categorie a rischio, per esempio familiari di I° grado ivi inclusi i fratelli.

La tipizzazione HLA ha quindi, nell'iter diagnostico della celiachia, un ben definito ruolo.

Il corretto impiego di questa analisi sembra essere di grande rilievo anche per le implicazioni economiche che la diagnosi di celiachia comporta e per il fatto che i familiari geneticamente suscettibili devono essere periodicamente controllati.

Recentemente l'European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN, 2012) ha proposto, oltre a quelle già esistenti, ulteriori indicazioni per quanto riguarda l'età pediatrica. È stato stabilito che per una certa categoria di pazienti pediatrici è possibile evitare la biopsia duodenale se vengono rispettati una serie di requisiti tra cui quello di una tipizzazione HLA e dimostrazione di positività per DQ2 e/o DQ8.

La nostra U.O. Gastroenterologia Pediatrica e Autoimmunità Epatica ha già portato avanti oltre alla tipizzazione HLA che viene effettuata dal 1990, anche lo studio di un algoritmo più predittivo per evitare la biopsia epatica ai piccoli pazienti con sospetta CD sulla base proprio delle linee guida ESPGHAN.

L'obiettivo primario di questo studio consisterà nella determinazione del numero di pazienti che sono stati dispensati dall'eseguire la biopsia duodenale sin dalla pubblicazione delle nuove linee guida del 2012. Gli obiettivi secondari consisteranno nello studio delle differenze cliniche tra pazienti che hanno eseguito la biopsia e pazienti non biopsiati.

Bibliografia e Sitografia:

Screening Neonatale Fenilchetonuria: www.pku.com

Screening Neonatale Biotinidasi: <http://www.orpha.net/> e www.osservatoriomalattierare.it

La Tipizzazione HLA nella Malattia Celiaca: <http://www.celiachia.it>

Mucopolisaccaridosi: diagnosi e caratterizzazione:

1. Kara S, Sherr EH, Barkovich AJ., Dilated perivascular spaces: an informative radiologic finding in Sanfilippo syndrome type a. in *Pediatr Neurol.*, vol. 38, 2008, pp. 363-366.

2. Koseoglu ST, Harmatz P, Turbeville S, Nicely H., Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase (Naglazyme((R))) therapy in *Int Ophthalmol.*, aprile 2008.

3. A. Arfi, M. Richard; C. Gandolphe; D. Scherman, Storage correction in cells of patients suffering from mucopolysaccharidoses types IIIA and VII after treatment with genistein and other isoflavones. in *J Inherit Metab Dis*, vol. 33, n° 1, febbraio 2010, pp. 61-7, DOI:10.1007/s10545-009-9029-2, PMID 20084460.

4. J. Jakóbkiewicz-Banecka, A. Wegrzyn; G. Wegrzyn, Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases. in *J Appl Genet*, vol. 48, n° 4, 2007, pp. 383-8, PMID 17998597.

5. Coman DJ, Hayes IM, Collins V, Sahhar M, Wraith JE, Delatycki MB., Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses: opinions of patients and families in *J Pediatr.*, vol. 152, 2008, pp. 723-727.