

LE ENCEFALOPATIE DISMETABOLICHE

Introduzione

In questo capitolo comprendiamo quelle forme morbose che hanno come causa comune un *errore congenito del metabolismo enzimatico* dal quale deriva una carenza, un'assenza o una modificazione dell'enzima che blocca o altera il processo metabolico su cui normalmente influisce.

A sostegno della teoria dell'errore congenito, c'è la constatazione della frequente familiarità di questi disturbi con trasmissione genetica che, quasi sempre, è di tipo recessivo autosomico.

Queste enzimopatie, una volta confuse con le cerebropatie, attualmente hanno caratteristiche cliniche ben precise. In molti casi hanno il **ritardo mentale** precoce come sintomo principale, in altri, invece, questo sintomo è estremamente variabile e legato a particolari condizioni del dismetabolismo.

Hanno sempre un carattere di tanto che è possibile definire queste forme **«encefalopatie progressive»**.

Il blocco del processo metabolico determina “accumulo a monte” della sostanza non rmetabolizzata o “manca a valle” di quella che si sarebbe dovuta formare al termine della reazione metabolica.

Nell'”accumulo a monte” si hanno danni diversi in rapporto ai metaboliti accumulati, che sono solubili o non solubili.

Nel primo caso si evidenziano in concentrazione aumentata nell'urina, nel plasma, ecc. (fenilchetonuria, aminoacidopatie) e gli effetti tossici si hanno per *azione diretta sulla neurotrasmissione, sinaptogenesi e mielogenesi*.

Nel secondo caso si ha accumulo nel tessuto del metabolita (malattia da accumulo) e *l'alterazione tossica si manifesta in modo cronico per invasione progressiva della cellula*.

Quando l'accumulo avviene nelle cellule del SNC, i centri nervosi subiscono una degenerazione, anche irreversibile, già durante la vita in utero.

Il quadro clinico nelle forme di interesse pediatrico è caratterizzato da alcuni ***segni neurologici aspecifici***, cioè apparentemente non diversi da quelli che si osservano nei neonati con sintomatologia acuta da sepsi, sofferenza perinatale, ecc... e dove la *epatomegalia* è probabilmente l'unico segno più specifico per la diagnosi di malattia del metabolismo.

Esempi di questi segni neurologici aspecifici possono essere: torpore profondo, coma, alterazioni del tono muscolare, tremori, convulsioni, disturbi della suzione e deglutizione.

Segni più specifici, rilevabili ai ripetuti esami neurologici e alle osservazioni psicologiche sono, in primo luogo, come abbiamo accennato, la *regressione psicomotoria* e il *ritardo mentale*.

Non sempre è facile evidenziare la regressione delle prime acquisizioni psicomotorie, specialmente nel bambino piccolissimo; successivamente, sarà più facile: si pensi ad esempio alla perdita della posizione eretta del capo, della posizione seduta, della deambulazione o del linguaggio. Per il ritardo mentale, è da sfatare l'idea che debba essere solo di grado grave: recenti osservazioni hanno messo in evidenza soggetti affetti dalla tara biochimica molto meno colpiti, perfino risparmiati sul piano intellettuale.

E' anche da ricordare che in alcuni dismetabolismi, come la fenilchetonuria, il ritardo mentale è così precoce da non comportare una regressione.

Nell'ambito del quadro clinico, inoltre, eventuali manifestazioni psicotiche assumono un particolare significato nel facilitare la diagnosi, come, ad esempio, nella malattia di Lafora.

Possono essere associati: massiva ipotonia alternata a ipertonia o a veri e propri disturbi extrapiramidali, facies caratteristica e macrocefalia e crisi convulsive caratterizzate essenzialmente da scosse miocloniche, in quanto negli errori

congeniti del metabolismo le convulsioni generalizzate sono piuttosto rare.

Altro dato costante è il progressivo aggravamento, malgrado il trattamento sintomatico.

Encefalopatie dismetaboliche e frequenza dell'epilessia.

Fenilchetonurja	++	
Malattia dello sciroppo d'acero	++	
Galattosemia	+	
Malattia di Lafora		+++
Malattia di Sanfilippo	+	
Gangliosidosi GM1	++	
Malattia di Tay-Sachs		+++
Malattia di Gaucher	+	
Malattia di Niemann-Pick		+++
Leucodistrofia metacromatica	++	
Malattia di Krabbe	++	
Malattia di Spielmeyer-Vogt		+++
Sclerosi cerebrale di Schilder		+++
Fucosidosi	+	
Malattia di Menkes		+++
Malattia piridossino-dipendenza		+++

Età di insorgenza di alcune fra le più comuni encefalopatie dismetaboliche

Epoca neonatale precoce galattoseniia, fenilchetonuria, malattia dello sciroppo
e/o precocissima d'acero, gangliosidosi GM₁

Da 3 mesi a 1 anno malattia di Gaucher, malattia di Tay-Sachs

Da 1 anno a 5 anni malattia di Hartnup, mannosidosi, leucodistrofie

Da 5 anni a 10 anni malattia di Schilder

Oltre i 10 anni malattia di Lafora

Quadri clinici

Encefalopatie da alterato metabolismo proteico (aminoacidopatie) o encefalopatie mitocondriali

Questo gruppo di dismetabolismi ha una frequenza globale di 1:1000 neonati: *«la frequenza è simile a quella del diabete mellito in età scolare o della sindrome di Down»*. Alcuni **dati anamnestici** sono da tenere in conto per la diagnosi: per esempio quello relativo alla storia familiare, di consanguineità dei genitori o comunque della provenienza di entrambi da piccoli centri; di fratelli deceduti in epoca neonatale o nella prima infanzia per cause ignote o con sintomatologia simile; nell'anamnesi personale, alla constatazione dell'assenza apparente di cause

che spieghino la sintomatologia e/o di un intervallo di apparente buona salute fra la nascita e la comparsa della sintomatologia.

Infine, vi sono anche alcuni segni clinici che possono aiutarci nella diagnosi, alcuni comuni ai vari quadri clinici, come ritardo dello sviluppo psicomotorio, manifestazioni acute nel neonato, ipotonia grave e dismorfismi, altri relativi a specifici quadri clinici, come capelli fragili, secchi e radi, ipopigmentazione, eczema e odore di urina di topo nella fenilchetonuria, sindrome pellagroide, atassia e sintomi psichiatrici nella malattia di Hartnup, odore di zucchero bruciato nella malattia dello sciroppo d'acero.

Le più comuni encefalopatie da errori congeniti del metabolismo

Aminoacidopatie

fenilchetonuria
malattia dello sciroppo d'acero
malattia di Hartnup

Glicogenosi

malattia di Pompe
galattosemia
malattia di Leigh
malattia di Lafora

Mucopolisaccaridosi

malattia di Hurler
malattia di Hunter
malattia di Sanfilippo

Sfingolipidosi

gangliosidosi GM₁
gangliosidosi GM₂
malattia di Gaucher
malattia di Niemann-Pick
leucodistrofie LDM e KD

Lipofuscinosi	sclerosi cerebrale di Schilder malattia di Spielmeyer-Vogt
Oligosaccaridosi (glicoproteinosi)	mannosidosi fucosidosi
Alterazione del metabolismo del rame	malattia di Wilson malattia di Menkès
Malattia piridossino-dipendenza	

PRINCIPALI MALATTIE METABOLICHE DI INTERESSE NEUROLOGICO

Encefalopatia fenilpiruvica

È stata descritta per la prima volta da Folling nel 1934. L'incidenza sulla popolazione generale è di 1.10.000 neonati.

La trasmissione è autosomica recessiva; l'età di insorgenza intorno alla seconda settimana.

Alla base del disturbo vi è un'assenza o una carenza dell'enzima fenilalanina-idrossilasi, che presiede alla trasformazione della fenilalanina in tirosina (per cui solo il 10% di fenilalanina è convertito in tirosina). A volte vi è solo una riduzione dell'attività della fenilalanina; in questi casi il quadro clinico è lieve e transitorio.

La sintomatologia, che può evidenziarsi con vomito, diminuita vigilanza e classico odore “di urina di topo” nelle urine e nel sudore, è caratterizzata da *ipopigmentazione della cute e degli annessi cutanei* (è caratteristico infatti il colore biondo dei capelli e celeste degli occhi), da *aumento della fenilalanina* e da *eliminazione nelle urine di acido fenilpiruvico* e dal caratteristico odore di urine di

topo.

Altro sintomo essenziale è il *ritardo mentale*, che nel passato si riteneva che fosse grave nella quasi totalità dei casi; oggi il numero maggiore di osservazioni e le tecniche diagnostiche più accurate hanno permesso di evidenziare anche ritardi mentali molto più lievi.

Si osservano anche microcefalia, debilità motoria (spesso vi è un quadro di sofferenza extrapiramidale) con ritardo dello sviluppo psicomotorio e turbe comportamentali nel senso dell'aggressività.

Alcune recenti ricerche hanno messo in evidenza un rapporto con l'autismo.

Infine, questa encefalopatia è molto spesso *causa di epilessia, in particolare della sindrome di West.*

Vi sono, infine, *forme «maligne» con progressivo e rapido deterioramento cerebrale*, non sensibili neanche al trattamento dietetico precoce.

Come questo disturbo metabolico possa portare al ritardo mentale non è ancora chiaro del tutto; molto probabilmente vi è *un'interferenza della fenilalanina in eccesso su alcuni processi enzimatici del metabolismo cerebrale in fase molto precoce*, per cui non si producono sostanze utili per la normale maturazione del SNC. Infatti, all'osservazione anatomopatologica si è notato un deterioramento delle cellule gliali e un netto ritardo della mielinizzazione.

La dimostrazione *dell'utilità del trattamento dietetico* della fenilchetonuria per il controllo del danno più importante, il ritardo mentale, si è avuta nel 1974 (Antonozzi et al). Da allora è stata sempre più constatata la differenza dell'intensità del ritardo mentale tra i soggetti trattati precocemente e quelli trattati in ritardo o non trattati..

Encefalopatie da alterato metabolismo dei carboidrati (glicogenosi)

Malattia di Leigh

Malattia autosomica recessiva che si evidenzia dal sesto mese in poi con alterazione enzimatica a carico del metabolismo dell'acido piruvico (deficit di

piruvato).

Si suppone che questo deficit sia multiplo.

La sintomatologia, tutta a carico del SN, dovuta alla necrosi dei nuclei della base e alla demielinizzazione dei nervi periferici, è imponente e progressiva. Inizia con vomito e anoressia e prosegue con *atassia cerebellare*, *tetraparesi spastica*, *paralisi degli oculomotori*, *nistagmo*, *atrofia ottica*, *disartria* e *disfagia*; infine, *ritardo mentale grave*.

Prognosi infausta con exitus dopo circa tre anni dall'inizio della malattia.

Malattia di Lafora

Insorge fra i 6 e i 20 anni con trasmissione autosomica recessiva; è dovuta a deficit dei polimeri del glucosio con accumulo dei tipici “corpi di Lavora” nella corteccia cerebrale e cerebellare, nei nuclei della base, ma anche nel fegato e nei muscoli.

Il quadro clinico è caratterizzato da *epilessia resistente ai farmaci*, preceduta da episodi di *atassia*, di *deficit del rendimento intellettuale* e da *disturbi comportamentali*.

Il deterioramento mentale, l'atassia e i disturbi extrapiramidali sono fortemente progressivi, seguiti dalla segnalazione di punti luminosi davanti agli occhi e di una *macchia rossa al fondo oculare*, dove si può osservare anche atrofia.

Prognosi infausta con exitus anche 10-15 anni dopo l'inizio dei primi sintomi.

Encefalopatie da mucopolisaccaridosi

Consiste in un accumulo abnorme di mucopolisaccaridi (evidenziato nel 1952 per la prima volta da Brante) dovuto a mancata degradazione per il deficit di enzimi lisosomiali: anche qui, si avrebbe un cattivo funzionamento di una proteina prodotta da un unico errore genetico.

Le prime forme furono descritte da Hunter e poi da Hurler. Il termine di «gargoilismo» fu introdotto da Ellis nel 1936 in analogia con «gargoyle», che

indica i mascheroni che ornano le cattedrali gotiche e che ricordano l'aspetto «scimmiesco» di questi soggetti.

Vengono riportati dodici quadri cimici di mucopolisaccaridosi in base al tipo di mucopolisaccaride escreto nelle urine e ad altre caratteristiche.

Ritardo dello sviluppo psicomotorio, visceromegalia e dismorfismi sono sintomi comuni ai vari quadri clinici.

Forma di Hurler (mucopolisaccaridosi tipo I)

Nel tessuto encefalico vi sarebbe un accumulo di mucopolisaccaridi e anche di ganglioside per un difetto dell'enzima alfa-L-iduronidasi.

È una malattia a trasmissione autosomica recessiva. Inizia fra la fine del primo anno e i due anni ed è una delle mucopolisaccaridosi più frequenti in Italia.

Le alterazioni tipiche del quadro clinico sono due: *osteodistrofia* e *grave e progressivo ritardo mentale*.

Vi è inoltre, *nanismo*, una *faccia «grottesca» con testa grande, cresta lungo la sutura sagittale, ponte nasale depresso, strabismo, esoftalmo, collo corto, torace largo con cifosi, dita tozze e corte, ipertricosi, addome voluminoso, epatomegalia, cardiopatia* (causa frequente di morte), *sordità, opacità corneale e/o retinite pigmentosa; ritardo psicomotorio* (che si evidenzia dopo i sei mesi) e, in seguito, *tetraplegia spastica*.

Il ritardo mentale spesso si mette in evidenza solo dopo l'anno, l'anno e mezzo ed evolve verso uno spiccato deterioramento.

Il quadro EEG, non avrebbe carattere specifico, ma permetterebbe solo una generica valutazione del danno cerebrale.

L'exitus si avrebbe intorno ai 10-15 anni.

Malattia di Hunter (mucopolisaccaridosi tipo II)

A differenza di tutte le forme trattate in questo capitolo *la trasmissione ereditaria è di tipo recessivo legata al cromosoma X*.

Si ha un accumulo delle stesse sostanze del tipo precedente per una probabile

deficienza del solfoiduronato-sulfatasi.

Il quadro clinico è lo stesso dell'Hurler, ma *il decorso e la comparsa del ritardo mentale sono molto più lenti*, per cui l'exitus si ha, anche qui frequentemente, per cardiopatia intorno ai venti e anche oltre i 40 anni.

Malattia di Sanfilippo

Si hanno quattro tipi geneticamente distinti:

- tipo A, in cui il difetto enzimatico è legato all'eparan-N-sulfatasi;
- tipo B, legato al deficit di alfa-acetil-glucosaminidasi;
- tipo C, con deficit di acetil-CoA-alfa-glucosaminide-N-acetiltransferasi;
- tipo D, con deficit di N-acetil-alfa-D-glucosaminide-6-sulfatasi.

In tutti i casi vi è accumulo nel tessuto encefalico, anche in notevole quantità, di glicosaminogliconi e successiva atrofia neuronale.

Il quadro clinico, comune ai vari tipi, è caratterizzato, a differenza dei precedenti, da una *predominanza di alterazioni neuropsichiche con inizio intorno ai quattro-cinque anni, graduale deterioramento mentale e psicomotorio, perdita del linguaggio, irrequietezza, aggressività*; inoltre vi può essere presenza di *crisi convulsive*.

Exitus intorno agli otto-dieci anni.

Encefalopatie da sfingolipidosi

Sono caratterizzate da accumulo di sfingomieline e colesterolo nell'encefalo e in altri organi per mancanza dell'enzima sfingomielinasi.

Di questa alterazione ne vengono descritti diversi tipi, ma quelli di più comune riscontro sono:

Gangliosidosi GM₁

Attualmente ne vengono descritti due tipi: «infantile» e «tardivo». Quest'ultimo

compare fra i due e i quattro anni ed è caratterizzato da deficienza degli isoenzimi B e C della B-galattosidasi (mentre nel tipo «infantile», in cui solo più tardi compare il ritardo psichico e motorio, vi è una deficienza anche dell'isoenzima A) con accumulo di ganglioside GM e di un mucopolisaccaride. È, in Italia, una delle più frequenti sfingolipidosi.

Il quadro clinico è caratterizzato da alterazioni del SNC che consistono in *tetraplegia spastica, epilessia, strabismo, ritardo psichico*; si può giungere fino alla *rigidità decebrata, cecità da atrofia ottica, sordità*.

L'exitus si ha tra i tre e i nove anni.

Gangliosidosi GM₂

Vengono individuate tre forme cliniche (infantile, infantile tardiva, giovanile); la *prima* è detta anche malattia di Tay-Sachs.

È caratterizzata da un accumulo, nel tessuto encefalico (dove si osserva anche una spiccata demielinizzazione e atrofia), di ganglioside GM₂ per mancanza dell'enzima esosaminidasi A e/o B; tale accumulo si ha secondo alcuni autori già dall'ottava settimana di gestazione.

La *malattia di Tay-Sachs* (o *ganglioside GM₂ tipo I*) è *autosomica recessiva*.

La sintomatologia compare intorno al primo mese nella forma precocissima e intorno ai sei mesi in quella precoce, preceduta da uno stato di apparente buona salute.

Un primo segno è rappresentato dalla *convulsività*; successivamente vi è *arresto* e quindi *regressione dello sviluppo psicomotorio*, per cui a tre mesi difficilmente vi è il controllo del capo, e in seguito *tetraparesi spastica, perdita di ogni interesse per l'ambiente circostante, nistagmo, cecità*. Exitus entro quattro anni dall'esordio.

Caratteristica è l'osservazione all'esame del fondo oculare di una *macchia color rosso ciliegia*, espressione dell'atrofia del nervo ottico e della retina, da cui la cecità già menzionata.

Le altre due forme della gangliosidosi GM₂ l'*infantile tardiva* e la *giovanile*, si differenziano da quella già descritta non tanto per il quadro clinico, quanto per l'alterazione metabolica, l'epoca dell'insorgenza e dell'exitus. Infatti, nell'infantile tardiva vi è una riduzione più lieve dell'esosaminidasi A, con normalità della B, insorgenza fra uno e due anni, exitus fra i quattro e i dieci anni.

Nella giovanile, invece, di fronte alla normalità dell'enzima esosaminidasi B, vi è una marcata deficienza del tipo A; insorgenza fra i quattro e i cinque anni e exitus a quindici anni circa.

Leucodistrofie: LDM e KD

Hanno in comune anomalie degenerative della mielina e lesioni istopatologiche a carico prevalentemente della sostanza bianca per accumulo (con valori 4 o 5 volte superiori alla norma) di galattosisulfatide nella LDM e galattosilsfingosina nella KD, dovuto a errore enzimatico geneticamente determinato e con trasmissione autosomica recessiva. L'enzima che manca nella prima forma è l'arilsulfatasi A, nella seconda il galattocerebroside Bgalattosidasi.

La *sintomatologia* può essere riassunta in alcuni aspetti comuni:

- benessere prima dell'insorgenza dei disturbi;
- progressivo decadimento psichico con disordini del comportamento;
- disturbi del linguaggio fino alla demenza completa;
- sindrome neurologica caratterizzata da spasticità fino a rigidità da decerebrazione.

Vi sono altre forme di leucodistrofia, come l'ALD, ma non se ne conosce il difetto enzimatico.

La **leucodistrofia metacromatica** (LDM) è caratterizzata dal fatto che, contemporaneamente alla *demielinizzazione nel SNC e periferico*, si formano *depositi di materiale metacromatico nelle cellule di Schwann e macrofagi endoneurali*. È caratteristica anche la presenza di *macrocefalia*.

Le tre forme cliniche della LDM si distinguono, essenzialmente, in base

all'epoca di insorgenza. A noi interessano le prime due: la *forma precoce* e la *forma giovanile*.

Nella *prima* l'inizio si ha entro i due anni, tanto che i primi segni consistono nella *regressione del linguaggio e della deambulazione*.

Quest'ultima presenta *atassia e spasticità con paraplegia* (che a volte rappresenta il primo segno patologico) aggravata da *sofferenza del nervo periferico*. A questa sintomatologia si accompagnano *crisi convulsive, lussazione del cristallino, retinite pigmentosa o atrofia ottica con cecità, sordità di conduzione, demenza di notevole grado, paralisi bulbare, rigidità decerebrata*.

Exitus intorno ai quattro-cinque anni dall'esordio.

Nella *forma giovanile* l'inizio è fra i 7 e i 15 anni (oppure 5-10 anni secondo altri autori).

Data l'età, predomina un *deterioramento progressivo del rendimento scolastico, del comportamento sociale e mentale*. Per il resto la sintomatologia è molto simile al quadro clinico precedente, ma il decorso è più lento; l'exitus si ha intorno ai 15-20 anni.

Nella ***leucodistrofia a cellule globoidi, o malattia di Krabbe (KD)***, più rara della precedente, è caratteristica la presenza, oltre che della demielinizzazione, dei «corpi globoidi», nei quali si ha l'accumulo di galattosilfosfingosina.

Il bambino, normale fino al 4°- 6° mese, comincia a presentare *vomito, perdita di peso, scomparsa rapida dei riflessi tendinei, veloce e progressiva regressione delle capacità psicomotorie* fino a quel momento conquistate. Successivamente compare *rigidità generalizzata, crisi convulsive, atrofia ottica con cecità*. È presente anche *microcefalia*.

Exitus nei primi due anni di vita.

Sono state descritte anche forme ad inizio nell'adolescenza a decorso molto più lento, sia delle alterazioni motorie che del deterioramento.

Encefalopatie da Lipofusinosi

Sclerosi cerebrale di Schilder

L'insorgenza è verso i sei anni. È legata al cromosoma X con trasmissione di tipo recessivo. Il deficit enzimatico, ancora sconosciuto, determina accumulo di acidi grassi a catena lunga.

È caratterizzata da una spiccata demielinizzazione che si ha bilateralmente nel centro ovale e in sede occipitale. Contemporaneamente si ha un accumulo di grassi neutri sudanofili, oltre che nel cervello, anche in altri organi, come il surrene, che subisce un'atrofia.

Dal punto di vista neurologico constatiamo essenzialmente *crisi convulsive, disturbo dell'udito, del visus fino alla cecità* (che si ha a causa della demielinizzazione delle radiazioni ottiche), disartria fino all'afasia e atassia. Dal punto di vista psichico si assiste a un *rapido decadimento con deliri, allucinazioni, momenti di eccitazione alternati a completa apatia*. Si giunge a un decadimento mentale oltre che a *manifestazioni di regressione infantile* (enuresi, encopresi, ecc.).

Il decorso va da qualche mese a tre anni.

Nel passato alcuni autori, come riferisce Arthuis, ritenevano che questa affezione potesse rappresentare la forma infantile della sclerosi a placche, che, come si sa, è estremamente eccezionale prima dei dieci anni; altri l'hanno avvicinata alla leucodistrofia.

Encefalopatie da oligosaccaridosi (gliocoproteinosi)

Hanno alcuni aspetti in comune come le dismorfie del viso, le alterazioni ossee e la trasmissione autosomica recessiva. Così come nei paragrafi precedenti, discuteremo le forme di interesse neuropediatrico. *Mannosidosi . Fucosidosi*.

Encefalopatie da alterato metabolismo del rame

Morbo di Wilson (o degenerazione epatolenticolare)

In questa affezione, a trasmissione autosomica recessiva per un difetto genetico sul cromosoma 13, e che compare nel primo decennio di vita (età media 15,5 nella ricerca di Strammel et al), con frequenza di 1:100 nati vivi, vi è un disturbo metabolico del rame per carenza della ceruloplasmina, che è la vettrice del rame, per cui vi è, fra l'altro, una ridotta escrezione di rame attraverso la bile. L'accumulo di sale di rame nelle cellule giunge fino a valori 100 volte superiori alla norma.

La sintomatologia è caratterizzata da cirrosi epatica, da degenerazione dei nuclei della base con disturbi neurologici, dal classico *anello corneale di Kayser-Fleischer* nella membrana di Descemet della cornea e da disturbi psichiatrici.

Secondo Ajuriaguerra, quando il decorso è acuto la sintomatologia neuropsichica, a volte, non ha il tempo di mettersi in evidenza, ma anche nei casi ad andamento più lento può apparire in ritardo.

Secondo altri autori, invece, la sintomatologia neurologica domina sin dall'inizio e consiste in *raucedine, disturbi della masticazione, della deglutizione e del linguaggio* (disastria); successivamente si hanno *disturbi extrapiramidali* (rigidità e tremori intenzionali), finché si giunge *all'afasia* e al *disordine del tono e della postura*.

Dal punto di vista psichico vi sono anomalie di comportamento, come *prestazioni scolastiche nettamente deficitarie, indifferenza, bradipsichismo alternato a impulsività, irritabilità, disinibizione, esibizionismo, fenomeni coatti, deterioramento intellettuale*.

L'exitus si ha in genere dopo 3-4 anni dall'insorgenza.

Accertamenti diagnostici

In molte delle forme ora discusse ci è d'aiuto la *diagnosi prenatale*; è possibile inoltre attuare indagini, anche piuttosto semplici, nel periodo postnatale, alcune possibili con *dépistage di massa*.

Sarebbero quindi auspicabili *dépistage precoci* che, pur essendo misure banali, sono in grado di recuperare, con *terapie tempestive* (cioè in fase presintomatica) molti soggetti altrimenti destinati all'irrecuperabilità. Un esempio concreto è quello che si fa, o si dovrebbe fare, per la fenilchetonuria e l'ipotiroidismo congenito.

Per quanto riguarda la *fenilchetonuria*, poiché lo *screening precoce* è l'unica pratica idonea per attuare con utilità la terapia dietetica, già da tempo, a partire dal 1963, anno in cui Guthrie e Susi introdussero il loro test, molti paesi (fra i quali Belgio, Germania, Inghilterra, Francia, Stati Uniti) hanno promosso un piano nazionale di screening e in alcuni di questi, come l'Inghilterra, la copertura, già nel 1988, era del 100% (dati forniti dall'Istituto per la salute del bambino di Londra).

In Italia si attende ancora una legge che renda obbligatorio questo screening (e non solo questo!) su tutto il territorio nazionale, per cui solo alcuni Istituti Universitari e alcune Regioni hanno attuato interventi di screening: ciò ovviamente fa sì che nel nostro paese solo il 69% dei neonati è coperto dallo screening.

Diagnosi prenatale

È possibile attuarla perché, come si sa, le cellule presenti nel liquido amniotico prelevate con amniocentesi o villocentesi precoce sono di origine fetale e possono essere coltivate. Su queste cellule si procede al rilievo della mappa cromosomica o della sostanza enzimatica e all'analisi genetica basata su tecnologie di DNA ricombinante per possibilità diagnostiche più specifiche e sensibili.

Questa diagnosi è possibile fra l'altro:

- nelle gangliosidosi GM₁
- nel tipo I e II della malattia di Tay-Sachs;
- nella leucodistrofia metacromatica;
- nella malattia di Krabbe;

- nella sindrome di Hunter;
- nella malattia dello sciroppo d'acero;
- nella malattia di Niemann-Pick.

Non è possibile, invece, in una delle affezioni più comuni, come l'encefalopatia fenilpiruvica.

Essa è estremamente utile per dare un consiglio genetico ai genitori e per attuare precocemente le terapie possibili.

Diagnosi postnatale

Sono numerose le ricerche nel campo delle encefalopatie dismetaboliche per giungere a un valido inquadramento diagnostico. Vi sono *indagini biochimiche*, di *microscopia elettronica*, *sull'attività enzimatica*, *genetiche* con le tecnologie di DNA ricombinata.

Di solito *l'occhio*, le *cellule della cute*, del *sangue periferico* e del *midollo osseo* sono quelle che più facilmente evidenziano l'errore congenito del metabolismo.

Non sono da sottovalutare, infine, indagini specialistiche e ovviamente l'osservazione neuropsichica, psicologica e indagini strumentali come TAC e RMN.

Questa diagnosi si ritiene utile anche per formulare con precisione la consulenza genetica alla famiglia e, ovviamente, dovrebbe essere quanto più precoce possibile.