

DA ROBERT GUTHRIE ALLO SCREENING METABOLICO NEONATALE ALLARGATO

A. Ferrarini

Introduzione

Ogni anno in Svizzera, come nella maggior parte dei paesi europei, circa 85000 neonati sono sottoposti al test di Guthrie. Si tratta di un test di screening neonatale che permette l'identificazione rapida di alcune tra le più diffuse (e per lo più trattabili) malattie metaboliche e ormonali.

Lo screening metabolico neonatale comincia con Dottor Robert Guthrie (1916-1995). Egli nacque nel Missouri ma la famiglia si spostò fino a stabilirsi a Minneapolis, dove Robert completò la sua formazione di base. Nel 1939 Robert Guthrie fu ammesso alla Facoltà di Medicina del Minnesota, piuttosto per accontentare la madre che per personale passione, come lui stesso ammise in seguito. Un anno dopo, con l'aiuto del suo Professore di microbiologia, Robert divenne assistente al Dipartimento di Batteriologia e Biochimica dell'Università del Maine, trovando così la sua nicchia di specialità. Due anni dopo Robert sposò la sua fidanzata Margaret Flagstad. Ebbero 6 figli; il secondogenito soffriva di disabilità mentale. Questa situazione spinse Robert Guthrie (Figura 1) a devolvere la sua carriera alla ricerca sul ritardo mentale. Nel 1957 avvenne l'incontro che aprì un grande capitolo della storia della medicina. Il Dr Robert Warner era di-

rettore della Clinica di Riabilitazione Pediatrica di Buffalo e si occupava specialmente di bambini con ritardo mentale. Egli era alla ricerca di un metodo semplice ma valido di misurare i livelli di fenilalanina su sangue di pazienti con fenilchetonuria, la cosiddetta PKU. Così il Dottor Guthrie mise a punto il test: bastavano poche gocce di sangue fatte seccare su un filtro di carta assorbente. Quindi il filtro veniva appoggiato su un terreno agar gel contenente sostanze capaci di inibire la crescita batterica. Tuttavia l'eccesso di fenilalanina bloccava l'attività delle sostanze inibitorie permettendo così ai batteri di crescere. Questo test fu chiamato "test di inibizione batterica".

Metodo.

Tra il 3° ed il 4° giorno di vita alcune gocce di sangue vengono prelevate dal tallone dei neonati ed inviate al laboratorio di Zurigo tramite supporto su carta assorbente. Entro 1-3 giorni dalla ricezione della carta Guthrie, solo in caso di risultato patologico, il laboratorio prende contatto con lo specialista che si occupa del neonato.



Fig. 1: Dr. Robert Guthrie (1916-1995).

Malattie identificate da test nel 2016

Fino al 1.11.2014 lo screening metabolico includeva le 7 malattie seguenti: fenilchetonuria, ipotiroidismo, deficit di MCAD (Medium Chain AcylCoa dehydrogenase deficiency), iperplasia congenita del surrene (o sindrome adreno-genitale), galattosemia, deficit di biotinidasi e fibrosi cistica. A partire da quella data tuttavia, lo screening comprende anche altre due malattie: l'aciduria glutarica tipo 1 e la malattia delle urine a sciroppo d'acero.

• Fenilchetonuria

Questa malattia colpisce circa 1 neonato su 8000. La fenilalanina assunta con la dieta non può essere metabolizzata a tirosina per assenza dell'enzima fenilalanina idrossilasi. La sostanza che si accumula è particolarmente dannosa per il cervello provocando ritardo mentale e microcefalia.

Una dieta controllata può dare a questi bambini (e adulti) una vita normale.

• Ipotiroidismo

Esso colpisce in media 1 neonato su 3500. È la causa endocrinologica più frequente di ritardo mentale. Nel 70% dei casi vi è una disgenesia della tiroide; nel restante 30% dei casi si tratta di un deficit di enzimi coinvolti nella sintesi degli ormoni tiroidei. La sostituzione con L-tiroxina garantisce uno sviluppo fisico e intellettuale adeguati.

• Deficit di MCAD (Medium Chain AcylCoa dehydrogenase deficiency)

Questa malattia colpisce 1 soggetto su 10000. In caso di digiuno prolungato o aumentato catabolismo (per esempio in corso di gastroenterite) vi è un deficit nell'utilizzo delle riserve, principalmente di acidi grassi a catena media. Il bambino va incontro dunque ad una ipoglicemia che si manifesta con sonnolenza, coma, convulsioni finanche alla morte. Alcune mutazioni genetiche specifi-

che si associano inoltre ad una alterazione del QT, potendo causare la morte improvvisa del lattante. La terapia consiste nell'evitare il digiuno prolungato e nell'eventuale supporto con zuccheri.

• **Iperplasia congenita del surreno o sindrome adreno-genitale**

La patologia ha una frequenza di 1 su 9000 nascite. Il deficit di enzima 21-idrossilasi, interferisce con la corretta produzione di cortisolo (e talvolta aldosterone) provocando invece un eccesso di testosterone. Le neonate hanno una virilizzazione dei genitali già visibile alla nascita. I maschi hanno genitali normali alla nascita ma vanno incontro a virilizzazione precoce con bassa statura finale. Si realizzano inoltre crisi con squilibrio elettrolitico da deficit di aldosterone. La terapia farmacologica sostitutiva è completamente efficace. Se necessaria si aggiunge una terapia con mineralcorticoidi.

• **Galattosemia**

Essa colpisce 1 neonato ogni 55000. Nella forma più comune il bambino non metabolizza galattosio, che assieme al glucosio forma lattosio.

Si crea un danno progressivo da accumulo con interessamento multiorgano. Cervello, occhio, reni e fegato sono i più colpiti.

La terapia dietetica di restrizione è di per sé efficace nella prevenzione del danno (tranne quello oculare).

• **Deficit di biotinidasi**

Esso colpisce 1 neonato su 60000 circa. Il lattante con deficit enzimatico presenta convulsioni, ipotonia, rash eczematoso, alopecia, atassia, perdita dell'udito, infezioni micotiche, ritardo di sviluppo. La prognosi dei pazienti trattati tempestivamente con biotina è molto buona.

• **Fibrosi cistica**

La fibrosi cistica ha una prevalenza in Europa di 1/2500. Essa è caratterizzata da una secrezione ionica alterata che rende il muco delle vie respiratorie e del pancreas denso, con

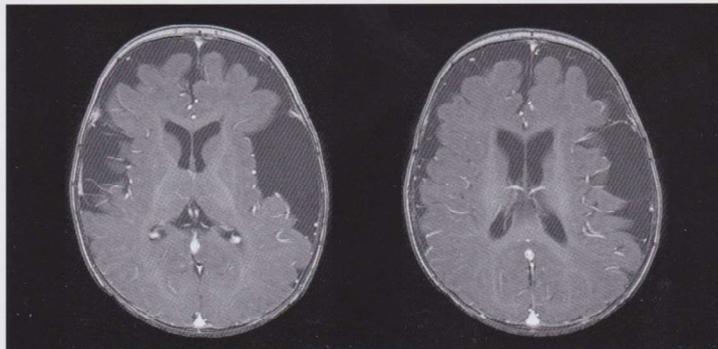


Fig. 2: Tipica immagine MRI cerebrale di bambino con aciduria glutarica di tipo 1: atrofia frontotemporale, dilatazione scissura silviana, segnale iperinteso a livello di gangli della base, sostanza bianca frontale e area periventricolare.

conseguenti infezioni severe e opportunistiche. L'aspettativa di vita è limitata. È l'unica malattia depistata dal Guthrie test che non si può veramente curare, ma la prognosi migliora se le terapie e gli enzimi sostitutivi vengono rapidamente iniziati.

• **Aciduria glutarica di tipo 1**

L'aciduria glutarica di tipo 1 è una malattia molto rara (1/100000 nati) che è tuttavia curabile. Il neonato può presentare macrocefalia, ipotonia, irritabilità. Tra i 3 ed i 36 mesi una vaccinazione, una febbre o un intervento chirurgico possono scatenare una crisi encefalopatica con ipotonia e convulsioni. Le crisi esitano in lesioni striatali bilaterali, distonia, emorragia subdurale e retinica. La presa in carico comprende una dieta a basso contenuto di lisina, supplementazione con carnitina e trattamento di emergenza nelle situazioni cataboliche.

• **Malattia delle urine a scioppo d'acero**

Anche detta leucinosi, è caratterizzata dall'incapacità dell'organismo di metabolizzare leucina, isoleucina e valina. Sin dai primi giorni di vita il neonato presenta irritabilità e difficoltà di suzione, seguono rapidamente letargia, opistotono, apnea

intermittente e movimenti stereotipati. Entro 10 giorni possono intervenire il coma e la morte. Il trattamento principe consiste in una restrizione dietetica di leucina e nell'uso razionale di isoleucina e valina.

Conclusioni

Negli anni '90 è stata sviluppata una nuova tecnologia d'analisi che ha creato nuove importanti possibilità nella diagnostica, la tandem-mass spettrometria. Questa metodica consente, da un volume molto piccolo di materiale biologico, di misurare moltissime sostanze del metabolismo intermedio e, di conseguenza, uno screening metabolico neonatale allargato. La metodica può identificare più di 30 metaboliti, ciascuno dei quali è potenzialmente un marker di una malattia metabolica ereditaria. È dunque probabile che, nel corso dei prossimi anni, il cosiddetto test di Guthrie venga ulteriormente allargato.

Dr. med. Alessandra Ferrarini
Dipartimento di Pediatria della
Svizzera Italiana
Ospedale San Giovanni
6500 Bellinzona

Bibliografia a richiesta

Alessandra.Ferrarini@eoc.ch