



## La transizione per i pazienti adulti affetti da malattie metaboliche ereditarie, dall'ospedale pediatrico a quello dell'adulto

### Description

Francesca Pochiero, Maria Letizia Urban, Edoardo Biancalana, Marta Daniotti, Giacomo Emmi, Maria Alice Donati, Cristina Scaletti, Elena Procopio, Domenico Prisco

Francesca Pochiero, Dirigente Medico presso SOC Malattie Metaboliche e Muscolari IRCCS AOU Meyer dal 2009, specialista in Pediatria.

Maria Letizia Urban, Ricercatore a tempo determinato di tipo A, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica (DMSC) Università degli Studi di Firenze,

Edoardo Biancalana, Medico Specialista in Medicina Interna presso SOD Medicina Interna Interdisciplinare, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi Firenze.

Marta Daniotti, Dirigente Medico presso SOC Malattie Metaboliche e Muscolari IRCCS AOU Meyer, Specialista in Pediatria.

Giacomo Emmi, Professore Specialista in Immunologia e Allergologia Clinica, Professore Associato di Medicina Interna all'Università degli Studi di Firenze presso la SOD Medicina Interna Interdisciplinare, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze.

Maria Alice Donati, Medico specialista in Pediatria. Collaboratrice per il percorso della transizione dei pazienti adulti affetti da malattie metaboliche ereditarie presso la SOD Medicina Interna Interdisciplinare, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi di Firenze.

Cristina Scaletti, Medico Specialista in Pediatria, Responsabile clinico rete Malattie Rare Regione Toscana.

Elena Procopio, Responsabile f.f. della SOC Malattie Metaboliche e Muscolari IRCCS AOU Meyer.

Domenico Prisco, Professore Specialista in Medicina Interna ed Ematologia, Professore Ordinario di Medicina Interna e Direttore della SOD Medicina Interna Interdisciplinare, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi di Firenze. Direttore DAI Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, AOU Careggi. Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Interna dell'Università degli Studi di Firenze.

Abstract

Le malattie metaboliche ereditarie sono patologie rare, ereditarie, eterogenee. Grazie allo screening neonatale esteso con diagnosi precoce e alle migliori possibilità terapeutiche, sempre più bambini affetti da tali condizioni diventano adulti. Presentiamo il percorso di Transizione Professionale dedicato a questo gruppo di pazienti, in atto dal 2019, tra l'Ospedale Pediatrico IRCCS Meyer e l'AOU Careggi.

Parole chiave: malattie metaboliche ereditarie, transizione, ospedale pediatrico, ospedale dell'adulto

Le malattie metaboliche ereditarie

Le malattie metaboliche ereditarie, conosciute anche come errori congeniti del metabolismo, costituiscono una categoria ben definita delle "malattie rare". Si tratta di malattie genetiche causate dall'alterato funzionamento di una via metabolica. Il gene difettoso provoca l'assenza o la disfunzione di una proteina che può essere coinvolta in varie funzioni, tra le quali più comunemente quella enzimatica, con conseguente accumulo di metaboliti, spesso tossici, a monte del blocco enzimatico e con carente produzione del metabolita a valle. L'esordio e la gravità dei sintomi sono in relazione alla tossicità delle sostanze accumulate e all'entità del difetto, variando da forme gravi con esordio neonatale a forme più lievi che possono manifestarsi anche in età giovane/adulta.

Le malattie metaboliche ereditarie sono un ampio gruppo di patologie complesse, caratterizzate da estesa eterogeneità genetica, clinica e variabile coinvolgimento d'organo anche nell'ambito dello stesso difetto. Ad oggi si conoscono oltre 1700 errori congeniti del metabolismo e grazie alla miglior comprensione dei meccanismi patogenetici e al continuo progredire delle tecniche genetico-molecolari, ogni anno vengono individuati 40/50 nuovi difetti.

Singolarmente, ogni malattia metabolica è "rara" nella popolazione generale, tuttavia se ne consideriamo l'incidenza globale si stima che un neonato ogni 500 nati vivi in Italia possa essere affetto da una malattia metabolica ereditaria.

La complessità di queste patologie deriva dall'interessamento multisistemico, con potenziale coinvolgimento di qualsiasi organo o apparato, dalla sintomatologia che può mimare altre patologie più comuni e note, con odissee diagnostiche e ritardo, laddove disponibile, di specifica terapia. Sono inoltre patologie croniche gravate da variabile livello di disabilità con impatto sulla qualità e durata di vita dei pazienti e conseguente coinvolgimento ed impegno da parte di tutto il nucleo familiare.

Le malattie metaboliche ereditarie possono coinvolgere il sistema nervoso centrale, causando ritardo psicomotorio, epilessia, disturbi del movimento, stroke e neuropatie. Possono interessare il cuore con quadri diversi di cardiomiopatia o disturbi del ritmo o l'apparato respiratorio con quadri di interstiziopatia o insufficienza respiratoria. L'apparato osteo-articolare può essere coinvolto con quadri ad esempio di osteopenia, osteoporosi, disostosi multipla; l'apparato gastroenterico può essere interessato con quadri di dismotilità intestinale, malattia cronica intestinale, pancreatite. Talvolta può coesistere coinvolgimento epatico con quadri variabili che vanno dall'ipertransaminasemia all'insufficienza epatica, dall'adenomatosi fino all'adenocarcinoma. Sono possibili anche alterazioni ematologiche come ad esempio anemia megaloblastica, neutropenia, pancitopenia e alterazioni immunologiche. L'apparato urinario può essere interessato da varie manifestazioni cliniche, ad esempio calcolosi, glomerulopatia, tubulopatia, fino a quadri di insufficienza renale.

L'esordio delle malattie metaboliche ereditarie può essere acuto, ad esempio, con alterazioni dello stato di coscienza (per acidosi metabolica, iperammoniemia, ipoglicemia) o con rabdomiolisi, che può essere causa di insufficienza renale acuta. Oppure l'esordio può essere intermittente, cronico, statico o progressivo. Anche l'età d'esordio delle malattie metaboliche ereditarie è variabile, dall'epoca prenatale (quadri di idrope fetale) a quella neonatale (ad esempio scompenso metabolico acuto dopo intervallo libero di benessere più o meno lungo), fino all'età pediatrica, all'adolescenza e all'età adulta avanzata. I pazienti con malattia metabolica possono inoltre presentare qualsiasi problematica internistica, anche non direttamente correlata alla patologia ma che, nel contesto della stessa, può rappresentare un fattore di rischio elevato di complicanze gravi o indurre uno scompenso metabolico.

Tra le malattie metaboliche ereditarie la più nota, non solo per l'incidenza, ma anche per essere stata la prima inclusa in un programma di screening neonatale, è la fenilchetonuria, aminoacidopatia con coinvolgimento neurologico di grado variabile caratterizzata dall'accumulo dell'aminoacido Fenilalanina.

Altri disordini metabolici comprendono i difetti da intossicazione, come le acidurie organiche e i difetti del ciclo dell'urea, i difetti energetici, come le malattie mitocondriali e i difetti della beta ossidazione, le malattie da accumulo lisosomiale, tra le quali la malattia di Gaucher, la malattia di Fabry, la glicogenosi di tipo II (malattia di Pompe) e le mucopolisaccaridosi. Molte

di queste patologie sono trattabili attraverso una dieta priva dei metaboliti interessati dal blocco enzimatico, come nel caso della fenilchetonuria, la terapia enzimatica sostitutiva, la terapia farmacologica e vitaminica e nei casi con gravissima insufficienza d'organo il trapianto (fegato, rene, cuore, cellule staminali ematopoietiche) rappresentano valide strategie terapeutiche per le altre malattie. Per alcune malattie oggi è approvata o in fase avanzata di studio la terapia genica.

La diagnosi: dal sospetto clinico alla diagnosi pre-sintomatica mediante screening neonatale

La diagnosi precoce di malattia metabolica ereditaria è importante per stabilire un'adeguata e specifica terapia prima che si siano verificati danni irreversibili a carico di organi ed apparati e per fornire adeguato consiglio genetico-familiare che consenta in seguito anche una diagnosi prenatale. L'associazione di segni e sintomi a carico di diversi organi ed apparati, l'età d'esordio, gli esami di laboratorio e gli esami strumentali sono importanti per il sospetto specifico di un singolo difetto o quello generico di un gruppo di difetti. La formazione continua nell'ambito di queste patologie rare e la multidisciplinarietà sono requisiti fondamentali.

La disponibilità di sempre più numerose terapie in grado di modificare la storia naturale della malattia e di metodiche di analisi che possono essere applicate su goccia di sangue e quindi dedicate allo screening di popolazione rappresentano il presupposto per l'introduzione di programmi di screening neonatale.

La fenilchetonuria è stata la prima malattia metabolica ereditaria per cui si è reso disponibile un test di screening su goccia di sangue (test di Guthrie, 1962); la Regione Toscana ha avviato il primo programma di screening nel marzo 1982 (solo dieci anni dopo la legge Nazionale 104 del 1992 ha reso tale screening obbligatorio su tutto il territorio nazionale). Tale programma ha consentito e consente tutt'ora la diagnosi e la terapia della fenilchetonuria fin dall'epoca neonatale in fase presintomatica, con prevenzione del danno neurologico irreversibile. Nel novembre 2004 è stato avviato in regione Toscana lo screening neonatale metabolico allargato per oltre 40 malattie metaboliche ereditarie (aminoacidopatie, organico acidurie, difetti del ciclo dell'urea, difetti della beta-ossidazione), e dal 2014 è stato avviato, prima con progetto pilota poi con delibera regionale 909 del 2018, lo screening di tre malattie lisosomiali (malattia di Fabry, mucopolisaccaridosi I, malattia di Pompe).

I programmi di screening neonatale globalmente hanno modificato la storia naturale delle malattie e hanno fornito dati più precisi circa la loro epidemiologia.

La diagnosi precoce, la disponibilità di nuove terapie ed il miglioramento degli standard di cura hanno modificato in modo significativo la storia naturale anche di patologie per le quali non abbiamo disponibilità di screening neonatale, consentendo sempre più frequentemente il raggiungimento dell'età adulta, spesso con buon outcome neuro-cognitivo, buona qualità di vita e regolare vita sociale.

Le malattie metaboliche ereditarie richiedono una terapia continuativa ed un follow up cronico anche durante l'età adulta, con un approccio internistico e una gestione multidisciplinare che tenga conto della loro complessità ed eterogeneità.

L'importanza di un programma di transizione e l'esperienza di Firenze

Le malattie metaboliche ereditarie sono state considerate a lungo patologie di pertinenza pediatrica e nella medicina dell'adulto, fino a pochi anni fa, la gestione delle malattie metaboliche si limitava a quelle condizioni tipiche dell'età adulta (malattia di Wilson, malattia di Fabry, malattia di Gaucher). Lo screening neonatale, la diagnosi precoce e la disponibilità di terapie hanno portato ad un numero sempre maggiore di pazienti che raggiungono l'età adulta, necessitando quindi di una presa in carico in un setting adeguato. Tuttavia, la medicina dell'adulto non si è trovata pronta ad accogliere i pazienti affetti da patologie in parte non note ai medici dell'adulto. Questa problematica è comune non solo al nostro territorio nazionale, ma anche in ambito internazionale e vari progetti di transizione sono stati avviati recentemente o risultano in fase di avvio. Per transizione si intende il percorso mirato e pianificato di passaggio dell'adolescente e del giovane adulto affetto da patologia cronica dal setting assistenziale pediatrico a quello orientato all'adulto, con l'obiettivo di fornire un'assistenza sanitaria ininterrotta, coordinata e adeguata allo sviluppo dell'individuo anche sul piano psicosociale. Una transizione efficace comprende un passaggio di competenze e responsabilità dal team di cure pediatriche al team di cure per l'adulto; è un percorso delicato che deve avvenire in modo progressivo, condiviso sia con il paziente che con la sua famiglia e soprattutto programmato, preparato per tempo, codificato, guidato e coordinato. L'obiettivo della transizione è quello di strutturare un percorso di cura che assicuri un continuum assistenziale sia dal punto di vista organizzativo (diversi livelli di assistenza e diversi sistemi di cura), sia dal punto di vista delle collaborazioni "orizzontali" (reti familiari, reti sociali, ecc.) affinché si possa rispondere adeguatamente alle diverse esigenze dei pazienti.

L'esperienza del percorso di transizione a Firenze, tra i primi in Italia, nasce grazie ad un progetto finanziato dalla Regione Toscana, dall'Associazione Malattie Metaboliche Congenite (AMMEC) ONLUS e dall'AOU Careggi, in collaborazione con AOU Meyer IRCCS (delibera regionale n.839/2019).

Il progetto consiste di diverse fasi: la prima fase è stata rivolta all'allineamento delle competenze e dell'approccio tra i professionisti del team pediatrico e i medici dell'adulto. In questa fase il personale medico del team dell'adulto individuato per il percorso di transizione ha affiancato gli specialisti del team pediatrico nelle attività ambulatoriali e di Day Hospital rivolte a pazienti affetti da malattia metabolica ereditaria in transizione ed in particolare a quelli affetti dalle patologie a decorso cronico di più frequente riscontro (fenilchetonuria, tirosinemia e omocistinuria). La seconda fase ha previsto l'attivazione dell'ambulatorio dedicato alle malattie metaboliche ereditarie dell'adulto presso l'ospedale dell'adulto, mentre proseguiva l'affiancamento del medico dell'adulto presso l'ospedale pediatrico per la transizione dei pazienti affetti da patologie d'accumulo lisosomiale. Successivamente è prevista la transizione dei pazienti in terapia enzimatica sostitutiva, proseguendo nel contempo le prime due fasi (ovvero l'affiancamento dei medici dell'adulto al team pediatrico per la graduale presa in carico dei pazienti). Infine, verranno presi in carico i pazienti affetti da altre patologie ad alto rischio di scompenso (difetti del ciclo dell'urea, organico acidurie, difetti della beta-ossidazione).

Già dal 2016 è stato organizzato presso la SOC Malattie Metaboliche e Muscolari ereditarie dell'AOU Meyer IRCCS, un ambulatorio settimanale dedicato esclusivamente al follow up di pazienti adulti affetti da fenilchetonuria (coorte più numerose in relazione alla patologia e allo screening neonatale in vigore da diversi decenni) e altre patologie. In questo contesto, dal 2020, è iniziato il training per il medico dell'adulto dedicato non solo alla sua formazione clinica, ma anche alla progressiva presa in carico congiunta del paziente e delle relative famiglie.

Nel dicembre 2021 è stato avviato l'ambulatorio dedicato alle malattie metaboliche ereditarie dell'adulto presso la SOD Medicina Interna Interdisciplinare, AOU Careggi, che si svolge una volta a settimana (il venerdì mattina) e contestualmente è stato avviato anche il training per le dietiste dell'adulto che hanno successivamente affiancato il personale medico nella presa in carico e gestione delle patologie metaboliche ereditarie che prevedono un trattamento dietetico specifico. A settembre 2022 sono state avviate le prime terapie enzimatiche sostitutive per la fenilchetonuria e l'alfa mannosidosi (malattia da accumulo lisosomiale ultrarara).

Dopo 18 mesi dall'inizio della transizione, sono stati transitati circa 180 pazienti adulti affetti da malattie metaboliche ereditarie, la maggior parte affetti da patologie a basso rischio di scompenso metabolico. Alcuni pazienti, non ancora transitati, hanno necessitato di ricovero presso l'ospedale dell'adulto per problematiche acute e la gestione è stata possibile solo grazie alla stretta collaborazione del team pediatrico che, avendo esperienza sulla malattia, ha potuto supportare i medici dell'adulto per la gestione clinica di pazienti complessi.

Al momento il percorso di transizione è ancora in corso e il prossimo passo sarà quello di costruire un percorso presso il Dipartimento di Emergenza Urgenza e Accettazione (DEA) per la gestione delle urgenze/emergenze legate allo scompenso metabolico acuto, caratteristico dei difetti del ciclo dell'urea, organico-acidurie, difetti di beta-ossidazione.

Il percorso finora costruito ha incontrato diverse difficoltà tra cui quelle legate alla diversa organizzazione del setting di cure pediatrico (centralizzato sulla famiglia e focalizzato sugli aspetti della crescita e dello sviluppo del bambino) rispetto a quello dell'adulto (diretto verso un paziente che si presuppone sia autonomo nella gestione della malattia). Inoltre, la numerosità delle malattie metaboliche rende necessario un programma di formazione progressivo e continuo che coinvolga diverse specialità di medici dell'adulto nell'ottica di un approccio multidisciplinare, vista l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche.

Le prospettive future sono quelle della creazione di una medicina metabolica dell'adulto come presupposto per una presa in carico multidisciplinare di pazienti diagnosticati in età pediatrica e che necessitano di terapia cronica, quale ad esempio la terapia enzimatica sostitutiva, e di un appropriato follow up. Inoltre, una medicina metabolica dell'adulto è anche importante presupposto per la diagnosi in pazienti adulti misdiagnosticati o affetti da patologia late-onset.

[f.pochiero@meyer.it](mailto:f.pochiero@meyer.it)  
[marialetizia.urban@unifi.it](mailto:marialetizia.urban@unifi.it)

L'autore Urban Maria Letizia dichiara di aver ricevuto i seguenti finanziamenti o di avere i seguenti contratti in corso, personali o istituzionali, con soggetti pubblici o privati i cui prodotti o servizi sono citati nella pubblicazione: Sanofi, BioMarin Pharmaceutical Inc.

L'autore Prisco Domenico dichiara di aver ricevuto i seguenti finanziamenti o di avere i seguenti contratti in corso, personali

o istituzionali, con soggetti pubblici o privati i cui prodotti o servizi sono citati nella pubblicazione: Sanofi, Daiichi Sankyo Spa, BioMarin Pharmaceutical Inc, Takeda Pharmaceutical, Novo Nordisk SpA, CSL Behring.

L'autore Donati Maria Alice dichiara di aver ricevuto i seguenti finanziamenti o di avere i seguenti contratti in corso, personali o istituzionali, con soggetti pubblici o privati i cui prodotti o servizi sono citati nella pubblicazione: Sanofi, Novartis. L'autore Emmi Giacomo dichiara di aver ricevuto i seguenti finanziamenti o di avere i seguenti contratti in corso, personali o istituzionali, con soggetti pubblici o privati i cui prodotti o servizi sono citati nella pubblicazione: GSK GlaxoSmithKline S.p.A, Astrazeneca, Vifor Pharma.

## CATEGORY

1. Uncategorized

## POST TAG

1. Focus

## Category

1. Uncategorized

## Tags

1. Focus

## Date Created

Novembre 2023

## Author

redazione-toscana-medica

## Meta Fields

**Views :** 1075

**Nome E Cognome Autore 2 :** Edoardo Biancalana, Marta Daniotti, Giacomo Emmi, Maria Alice Donati, Cristina Scaletti, Elena Procopio, Domenico Prisco

**Nome E Cognome Autore 1 :** Francesca Pochiero e Maria Letizia Urban