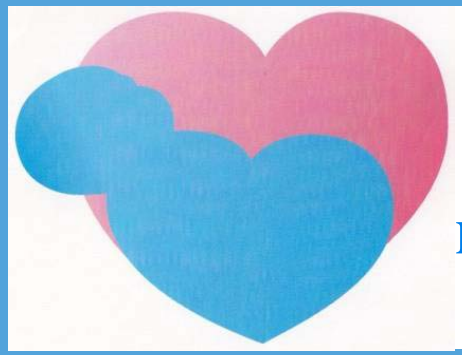
LE PATOLOGIE GENETICO-METABOLICHE:
IL NEONATOLOGO E IL PEDIATRA

Quando sospettare una patologia metabolica nel bambino



Sez. Neonatologia e
Terapia Intensiva Neonatale
DIGON
Direttore Prof. Nicola Laforgia
Università degli Studi di Bari

Dott.ssa Donatella Capodiferro

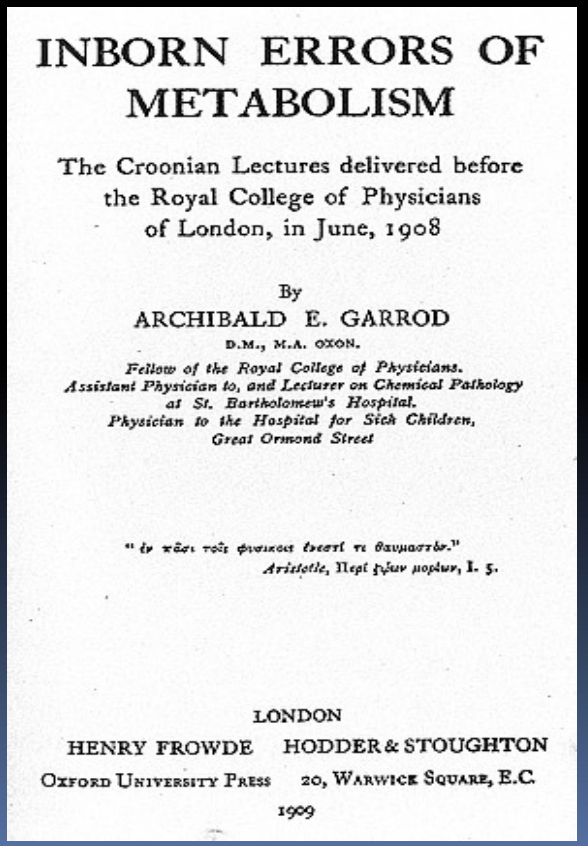
Sheraton Nicolaus Hotel
BARI
27 Febbraio 2010

DEFINIZIONE

Errori congeniti del metabolismo

Termine coniato da Dr A.E. Garrod nel 1908

Patologie ereditarie causate da deficit di enzimi che catalizzano determinate tappe metaboliche.



INBORN ERRORS OF METABOLISM

The Croonian Lectures delivered before the Royal College of Physicians of London, in June, 1908

By

ARCHIBALD E. GARROD

D.M., M.A. OXON.

Fellow of the Royal College of Physicians.
Assistant Physician to, and Lecturer on Chemical Pathology at St. Bartholomew's Hospital.
Physician to the Hospital for Sick Children, Great Ormond Street

"ἐν πᾶσι τοῖς φυσικοῖς ἔνεστί τι θαυμαστόν."
Aristotle, Περὶ ζῴων μορίων, I. 5.

LONDON

HENRY FROWDE HODDER & STOUGHTON

OXFORD UNIVERSITY PRESS 20, WARWICK SQUARE, E.C.

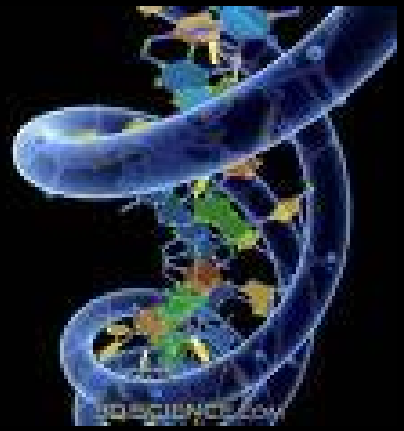
1909

Ann 1988;
Velazquez et al, 2000;
Ward, 1990.

PATOGENESI

Sono difetti *geneticamente trasmessi per:*

- ✓ ereditarietà autosomica recessiva
- ✓trasmissione X-linked
- ✓eredità mitocondriale



Meccanismi diversi:

- ✓Accumulo di metaboliti a monte del difetto
- ✓Produzione di sostanze collaterali tossiche
- ✓Difetto di sintesi a valle del blocco enzimatico.

Coinvolgimento multisistemico.
Estrema etereogeneità delle patologie

CLASSIFICAZIONE

PATOLOGIA DA INTOSSICAZIONE ACUTA

Per accumulo di composti tossici in prossimità del blocco metabolico

- **Aminoacidopatie**
  (PKU, MSUD, omocistinuria, tirosinemia)
- **Organicoacidurie**
  (metilmalonico, propionico, isovalerico-acidemie)
- **Difetti del ciclo dell'urea**
  (iperammoniemie primitive)
- **Intolleranza ai carboidrati**
  (galattosemie, glicogenosi, Def.1-6 difosfatasi, intol.al fruttosio)
- **Intossicazione da metalli**
  (Wilson, Menkes, emocromatosi)

INBORN METABOLIC DISEASE
Saudubray et al
4° Edition

CLASSIFICAZIONE

PATOLOGIE DA DIFETTO DI ENERGIA

Deficit di produzione parziale o totale con interessamento di: fegato, miocardio, cervello, muscolo e altri tessuti

- **Mitocondriali**

(deficit di piruvato deidrogenasi, piruvato carbossilasi, ciclo di Krebs)

- **Citoplasmatici**

(disordini della glicolisi, gluconeogenesi, iperinsulinismo)

CLASSIFICAZIONE

PATOLOGIE DEL METABOLISMO DI MOLECOLE COMPLESSE

- Malattie lisosomiali
- Malattie perossisomiali
- Difetti di glicosilazione
- Difetti di sintesi del colesterolo

Dismorfismi

PRINCIPI GENERALI

QUANDO PENSARE AD UNA MALATTIA METABOLICA?

- In diagnosi differenziale con: sepsi, encefalite, tumori cerebrali…

- Quando i sintomi inspiegabilmente persistono anche dopo l'inizio del trattamento e la negatività delle indagini di laboratorio routinarie

- Considerare che un IEM può manifestarsi a qualsiasi età

- Tener presente che la maggioranza dei casi individuali si manifesta in maniera sporadica, in rapporto alla ridotta natalità nei Paesi industrializzati

INBORN METABOLIC DISEASE
Saudubray et al
4° Edition

CLINICA

CLASSIFICAZIONE SU BASE CLINICA

ESORDIO ACUTO

- NEONATALE
- TARDIVO
  Con attacchi ricorrenti

DECORSO CRONICO

LATE ONSET

FORME AD ESORDIO ACUTO "TARDIVO"

Rappresentano il 50% delle forme acute

"Intervallo libero":
può durare per tutto il primo anno di vita ➡ infanzia ➡ adolescenza ➡ vita adulta.

L'attacco acuto può avere:

- rapido decorso con risoluzione spontanea
- quadro clinico grave (OTC)
- morte improvvisa

FATTORI SCATENANTI

Divezzamento	Intolleranza al fruttosio Deficit fruttosio 1-6 difosfatasi Deficit del ciclo dell'urea Sindrome HHH Malattia delle urine a sciroppo d'acero Acidurie organiche
Incrementato apporto proteico	PKU MSUD Acidurie organiche Difetti del ciclo dell'urea Sindrome HHH Iperinsulinismo/iperammoniemia
Catabolismo endogeno da: **Infezioni** **Febbre** **Esercizio fisico**	Aminoacidopatie Acidurie organiche Difetti della β - ossidazione Difetti del ciclo dell'urea Deficit della gluconeogenesi Glicogenosi Omocistinuria Carnitino-dipendenze (CPT II)

SINTOMI

DISTURBI DI MOVIMENTO

TURBE COMPORTAMENTALI

COMA

VOMITO

STROKE

EPILESSIA

DIARREA

ANORESSIA

IPOGLICEMIA

ATASSIA

EPATOPATIE

STATO SOPOROSO

SINTOMI PSICHIATRICI

SINTOMI

ENCEFALITE ACUTA

Frequente nei bambini con IEM

COMA
CON/SENZA SEGNI FOCALI

- **Né l'età**
- **Né la presenza/assenza di altri segni clinici**
  (epatici, gastrointestinali, neurologici, psichiatrici)
- **Né il risultato degli esami di laboratorio di routine**
- **Né il tipo di evoluzione**
  (risoluzione, sequele o morte)

Permettono di escludere a priori un IEM

COMA METABOLICO SENZA SEGNI FOCALI

ALTRI SEGNI CLINICI		*DIAGNOSI PIÙ PROBABILE*	*DIAGNOSI DIFFERENZIALE*
ACIDOSI METABOLICA	CHETONI +	DIFETTI DELLA CATENA RESPIRATORIA, DIFETTI DELLA GLUCONEOGENESI	ENCEFALITE INTOSSICAZIONE DIABETE
	CHETONI -	PDH, DIFETTI DELLA CHETOGENESI,FAO, 1-6 DIFOSFATASI	
IPER AMMONIEMIA	NORMOGLICEMICA	DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA, SINDROME HHH INTOLL. PROT. CON LISINURIA	SINDROME DI REYE ENCEFALITE INTOSSICAZIONE
	IPOGLICEMICA	MCAD	
IPOGLICEMIA	ACIDOSI	DIFETTI DELLA GLUCONEOGENESI MSUD	IPOGLICEMIA CHETOTICA, INSUF.ADRENOCORTICALE DEFICIT DI GH, IPOPITUITARISMO

COMA METABOLICO CON SEGNI FOCALI

CONVULSIONI- IPERTENSIONE ENDOCRANICA- STROKE

ALTRI SEGNI CLINICI		DIAGNOSI PIÙ PROBABILE	DIAGNOSI DIFFERENZIALE
SEGNI VARIABILI, MODERATI	EDEMA CEREBRALE	MSUD OTC	
	SEGNI EXTRAPIRAMIDALI	MSUD, OTC, MMA, PA, WILSON OMOCISTINURIA	TUMORI CEREBRALI ENCEFALITE
	STROKE	UCD, MMA, PA, IVA OMOCISTINURIA CDG FABRY	ICTUS TUMORI CEREBRALI SINDROME DI MOYA MOYA
COAGULOPATIA ANEMIA EMOLITICA	TROMBOFILIA	ANTITROMBINA, Prot. C/S CDG	

SINTOMI

ATASSIA

ALTERAZIONI METABOLICHE E ALTRI SINTOMI		DIAGNOSI PIÙ PROBABILE	DIAGNOSI DIFFERENZIALE
CHETOACIDOSI	ODORI PARTICOLARI NEUTROPENIA TROMBOPENIA IPERGLICEMIA	MSUD MMA, PA, IVA	DIABETE
IPERAMMONIEMIA	ALCALOSI RESP. INIZIALE EPATOMEGALIA	DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA (OTC, ASA)	INTOSSICAZIONE ENCEFALITE TUMORI CEREBRALI
IPER LATTACIDEMIA	CHETONI ASSENTI NEUROPATIA PERIFERICA CHETONI	PDH DIFETTI DELLA CATENA RESPIRATORIA	

SINTOMI

PSICHIATRICI

DELIRIO, ALLUCINAZIONI, ANSIA, AGGRESSIVITÀ, SCHIZOFRENIA, TURBE COMPORTAMENTALI

ALTERAZIONI METABOLICHE	SINTOMI ASSOCIATI	DIAGNOSI PIÙ FREQUENTE	DIAGNOSI DIFFERENZIALE
IPER AMMONIEMIA	DISFUNZIONI EPATICHE VOMITO RITARDO DI CRESCITA	DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA (OTC PARZIALE)	
CHETOACIDOSI	ATASSIA NEUTROPENIA	ORGANICOACIDEMIE (MSUD, PA)	
PORFIRINE NEL PLASMA	DOLORI ADDOMINALI NEUROPATIA	PORFIRIA ACUTA INTERMITTENTE	DISTURBI DEL COMPORTAMENTO
OMOCISTINURIA (Omocisteina tot >100 uM)	STROKE COMPLICANZE TROMBOEMBOLICHE	DEF. METILEN-TETRAIDROFOLATO - REDUTTASI	SCHIZOFRENIA , PSICOSI
CELLULE SCHIUMOSE NEL MIDOLLO OSSEO	OFTALMOPLEGIA VERTICALE	NIEMANN PICK TIPO C	

SINTOMI

Quindi…

…in tutti i pazienti che manifestano *sintomi psichiatrici inspiegati* eseguire:

- Ammoniemia
- Aminoacidemia
- Porfirinemia
- Omocisteina plasmatica
- Cupremia, cupruria, ceruloplasminemia

SINTOMI

DISIDRATAZIONE

Può essere segno di IEM spesso conseguente a *diarrea*, ma anche a:

poliuria (da disfunzione tubulare ➡ acidosi tubulare)
iperventilazione (tachipnea)
sudorazione profusa

Altri sintomi associati: ritardo di crescita, chetoacidosi, perdita di sali possono indirizzarci verso la diagnosi di IEM

Attacco Acuto… … cosa fare

ESAMI EMATOCHIMICI D'URGENZA

- Elettroliti, glucosio, funz. epatica e renale, EAB, test coagulazione
- Ammoniemia e lattato
- Conservare un campione di plasma per aminoaciemia, acilcarnitite
- Analisi standard delle urine con strisce reattive

Conservare un campione di urine per acidi organici o ulteriore analisi metaboliche

Johannes Zschocke, Georg F. Hoffmann
"Vademecum metabolicum", 3^ Ed.Italiana, C.G.Edizioni Medico Scientifiche

DA RICORDARE:

Le anomalie degli esami di laboratorio possono essere ***transitorie***.

Quindi, valori entro i limiti di riferimento (per età) **possono non escludere un IEM.**

Necessità di valutazioni ripetute, durante episodi acuti o esecuzione di test funzionali di provocazione (da condursi in massima sicurezza, in centro clinico di riferimento)

FORME A DECORSO CRONICO

Problematiche diverse perché:

- decorso clinico progressivo
- segni clinici iniziali sfumati
- molti casi non vengono riconosciuti
- Spesso non sono mortali

La diagnosi precoce è comunque importante:

possibilità di terapie specifiche per alcune forme

(migliore prognosi quoad vitam e quoad valetudinem)

diagnosi prenatale per le gravidanze successive

SINTOMI

GASTROINTESTINALI

VOMITO PERSISTENTE - DIARREA CRONICA - DIFFICOLTÀ DI ALIMENTAZIONE - ANORESSIA - DEFICIT STATURO-PONDERALE

Su meccanismo fisiopatogenetico :

Alterazioni della mucosa intestinale o della funzione esocrina del pancreas

Malassorbimento da glucosio o galattosio
Abetalipoproteinemia tipo II
(malattia di Anderson)
Deficit di enterochinasi
Malassorbimento dei folati e della Vit. B12

Patologie sistemiche che possono dare anche coinvolgimento gastrointestinale

SINTOMI

GASTROINTESTINALI

SINTOMI	ALTRI ASSOCIATIDIAGNOSI	DIAGNOSI
MALASSORBIMENTO PROTEICO	COLANGITE, IPOGLICEMIA	CDG TIPO IB E IH
MALASSORBIMENTO DI VITAMINE LIPOSOLUBILI IPOCOLESTEROLEMIA STEATORREA	EPATOMEGALIA IPOTONIA RETINITE PIGMENTOSA	CDG TIPOI REFSUM INFANTILE SMITH- LEMLI- OPITZ
	DISTENSIONE ADDOMINALE, ATASSIA, ACANTOCITOSI, RETINITE PIGMENTOSA	ABETALIPOPROTEINEMIA
RITARDO DI CRESCITA ANORESSIA EPATOSPLENOMEGALIA	LEUCOPENIA, OSTEOPENIA, IPERAMMONIEMIA POLMONITE INTERSTIZIALE	INTOLLERANZA ALLE PROTEINE CON LISINURIA
	IPOGLICEMIA SEVERA, MIC, NEUTROPENIA	GLICOGENOSI TIPOIB
ANEMIA MEGALOBLASTICA	LESIONI ORALI, NEUROPATIA, PANCITOPENIA, OMOCISTINURIA	DEF. TRANSCOBALAMINA TIPO II MALASSORBIMENTO FOLATI
ASSENZA DI ANEMIA MEGALOBLASTICA	CHETOACIDOSI, VOMITO	ORGANICOACIDURIE (MMA PA)
	VOMITO, LETARGIA, IPOTONIA, IPERAMMONIEMIA	DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA

SINTOMI

MUSCOLARI

IPOTONIA
MIALGIE
RIDOTTA MASSA MUSCOLARE
DISTROFIA MUSCOLARE

DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA
ACIDEMIE ORGANICHE
DIF. β OSSIDAZIONE
MALATT. MITOCONDRIALI

OCULARI

CATARATTA INFANTILE

MALATTIE MITOCONDRIALI,
ACIDURIA MEVALONICA
GALATTOSEMIE

RETINITE PIGMENTOSA

DIFETTI PEROSSISOMIALI

MACCHIE ROSSO CILIEGIA

LEUCODISTROFIA METACROMATICA
NIEMANN-PICK

DISLOCAZIONE CRISTALLINO

OMOCISTINURIA, DEFICIT DI COF.
MOLIBDENO,
DEFICIT SULFITO-OSSIDASI

SINTOMI

NEUROPSICHIATRICI

RITARDO PSICOMOTORIO

ARRESTO/REGRESSIONE PSICOMOTORIA

DISTURBI MOTORI

DISTURBI DEL COMPORTAMENTO
(agitazione, azioni violente impulsive e irrazionali, stato catatonico)

EMIPLEGIA SPASTICA

SONO INDICATIVI DI IEM QUANDO:

Anamnesi familiare positiva per malattia neurologica progressiva
Deterioramento mentale con progressiva difficoltà scolastica
Ritardo psicomotorio con grave ipotonia senza una causa definita
Manifestazioni non neurologiche associate

RUOLO CHIAVE DEL PEDIATRA

Sospettare precocemente una malattia metabolica e indirizzare al centro di riferimento regionale per l'approfondimento diagnostico

RICORDANDO CHE

"Si trova quello che si cerca;
si cerca quello che si conosce"

Insegna alla tua lingua a dire " non so "

Maimonide

Grazie

Un particolare ringraziamento

al Prof. Franco Carnevale

per avermi insegnato ad amare questo "mondo" delle Malattie Metaboliche" e …

…per avermi guidata nella preparazione di questa relazione