

**INTERESSAMENTO EPATICO NELLE
PATOLOGIE METABOLICHE IN EPOCA
NEONATALE:
DAL SEGNO CLINICO ALLA DIAGNOSI**

R.CERONE-MC SCHIAFFINO

Centro Regionale di riferimento per gli screening
neonatali e la diagnosi delle malattie metaboliche

Clinica Pediatrica Università-Istituto G.Gaslini, Genova

M.G,femmina (1)

- **Genitori non consanguinei**
- **Gravidanza fisiologica, a termine,Kg 2.960**
- **Dismorfismi facciali: fronte alta,epicanto,micrognazia, ipertelorismo**
- **2° giornata ipotonia marcata e ittero**
- **AST:91 U/l ALT:120 U/L gamma GT 170**
- **Bilirubina totale: 13 mg/dl (bil.con 5 mg/dl)**
- **Ammoniemia: 105 ug/dl**

M.G. femmina (esami richiesti)

- **Funzionalità tiroidea**
- **Cariotipo**
- **Screening galattosio**
- **Aminoacidemia quantitativa**
tutti risultati nella norma

Diagnosi: Malattia perossisomiale

R.C. maschio

- Storia familiare non evocativa di ECM
- Gravidanza fisiologica, a termine, Kg 3.200
- p.n.fisiologico, L.M, dimesso in 5° giornata
- 14° giornata :febbre,vomito,letargia
- **Coagulopatia con PT e PTT prolungato, diminuito fibrinogeno, alfa fetoproteina nettamente aumentata**
- **Richiesti: AA plasmatici e succinilacetone**

Diagnosi: Tirosinemia tipo I

M.S. femmina

- **Secondogenita di genitori cugini di primo grado**
- **A termine, TC, Kg.3.270**
- **Alimentata con formula**
- **4° g di vita ricovero per ittero**
- **E.O: lieve emorragia della mucosa orale, epatosplenomegalia, ascite, ittero**

M.S. (esami)

- **Glicemia: 14 mg/dl**
- **AST: 162 U/L ALT: 105 U/L**
- **Bilirubina totale: 13.7 mg/dl (coniugata 3.6 mg/dl)**
- **PT e PTT prolungati**
- **Albumina 2.2 g/dl**
- **Richiesti: AA e sostanze riducenti**

Diagnosi: Galattosemia

Coinvolgimento epatico

```
graph TD; A([Coinvolgimento epatico]) --> B([In modo isolato]); A --> C([Nell'ambito di un interessamento sistemico]);
```

In modo isolato

Nell'ambito di un interessamento sistemico

- sedi specifiche del difetto metabolico “ critico ”(⇒ disfunzione cellulare)
- organo “bersaglio: danno per azione di sost. tossiche o per carenza di principi essenziali, oppure sede di accumulo

IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI DI ECM CON INTERESSAMENTO EPATICO NEL NEONATO

- **Possibilità di efficace trattamento
(es.galattosemia)**
- **Per alcuni ECM causa di encefalopatia il
precoce trattamento può modificare la prognosi**
- **Negli ECM senza terapia efficace, una diagnosi
è fondamentale per le gravidanze successive
(diagnosi prenatale)**

DATI EVOCATIVI

- Consanguineità dei genitori
- Storia familiare di SIDS
- Presenza di segni clinici extra epatici
 - cataratta
 - anello di Kaiser-Flaisher
 - cardiomiopatia
 - tubulopatia
 - ipotonia marcata

SINTOMATOLOGIA EPATICA

- **Epatomegalia con ipoglicemia e convulsioni**

glicogenosi tipo I e III

difetti della gluconeogenesi

iperinsulinismo

SINTOMATOLOGIA EPATICA

- **Insufficienza epatica con ittero, sindrome emorragica, ipertransaminasemia e ipoglicemia con ascite ed edema**

intolleranza al fruttosio

galattosemia

tirosinemia tipo I (2-3 settimane dalla nascita)

emocromatosi neonatale

difetti catena respiratoria

SINTOMATOLOGIA EPATICA

- **Ittero colestatico associato talora a ipotonia**

Deficit α -1-antitripsina

Malattia di Byler(colestasi intraepatica familiare)

ECM degli acidi biliari

Malattie perossisomiali

Sindrome CDG

Malattia di Niemann-Pick tipo C

Difetti biosintesi del colesterolo

SINTOMATOLOGIA EPATICA

- **Epatomegalia con splenomegalia**

Malattie lisosomiali

SINTOMATOLOGIA EPATICA

- **Steatosi epatica o sindrome di Reye con livelli normali di bilirubina e modesta ipertransaminasemia**

difetti del ciclo dell'urea

difetti dell'ossidazione degli acidi grassi

esami di I livello

- **indici di colestasi**
- **pH venoso, Anion GAP, elettroliti**
- **glicemia, azotemia, creatininemia, uricemia**
- **ammoniemia a digiuno**
- **parametri coagulativi**
- **esame emocromocitometrico completo (striscio periferico per morfologia eritrocitaria e leucocitaria)**

Esami di II livello - 1

- Dosaggio quantitativo aminoacidi (plasma, urine)
- profilo acidi organici urinari
- oroticoaciduria (se iperammonemia)
- ac. Lattico, ac. Piruvico plasmatici

N.B. Se presente ipoglicemia: ⇒ profilo ac.organicici su urine della “crisi”

- Carnitina plasmatica (totale, libera)
- profilo delle acilcarnitine (spot, plasma) in benessere e in crisi
- Insulinemia (in crisi)
- Cromatografia degli zuccheri su urine (in crisi)

Esami di II livello - 2

- **Profilo VLCFA, ac. Pristanico, ac.fitanico su plasma e dosaggio plasmalogeni su eritrociti ⇒ perox**
- **Dosaggio enzimi lisosomiali su leucociti, ⇒m. Lisosomiali**
- **Profilo delle sialotransferrine su plasma, spot ⇒ CDG**
- **Screening galattosemia su spot ⇒ galattosemia**
- **Determinazione dell'acido δ .aminolevulinico su plasma ⇒ Tyr I**
(↑ α -fetoproteina!)

Esami di III livello: conferma diagnostica

- **Indagini enzimatiche specifiche**
su spot, cellule circolanti, tessuto
- **Indagini morfologiche strutturali, ultrastrutturali**
su materiale bioptico
 - **indagini genetico-molecolari**
su DNA estratto (linfociti, fibroblasti), spot

IN OGNI CASO !

- **Raccogliere SEMPRE**
 - una minzione da congelare**
 - un cartoncino con spots di sangue intero**
 - un campione di sangue intero**
 - un campione di plasma**

COSE NON DETTE, MA IMPORTANTI !

- **Possibilità di screening neonatale ?**
Sì (Tandem Massa (LC-MS/MS))
- **Terapia ?**
Sì
Dietoterapia
Farmacologica e/o vitaminica
Enzimatica sostitutiva



U. Caruso



A.R. Fantasia



A. Mascagni



G. Minniti



G. Migliaccio

Grazie
per
l'attenzione

M. Perfumo



S. Bertoni



P. Vannini



M. Cassanello



M.C. Schiaffino

