

Uno strano caso di acidosi metabolica

Dott.ssa Dania El Mazloum

Università degli Studi di Verona



- Stella: 1 anno e 9 mesi
- **Vomito** da due giorni (10-12 episodi), progressiva inappetenza, movimenti distonici con **iporeattività** ingravescente e difficoltà respiratoria



PS periferico:

- GCS 4
- Ipotonica
- Respiro di Kussmaul
- Emogasanalisi arterioso: pH 7.01, pCO₂ 12, HCO₃ 3, BE -28, lattati 1.7
- Glicemia 50 mg/dl

Accesso intraosseo, HCO₃, SG5% → TIP



All'ingresso in Terapia Intensiva Pediatrica

- GCS 10
- Ipotono AAI, Ipertono AASS con tremori fini
- Non segni di disidratazione
- Respiro di Kussmaul, SatO₂ 99%
- EGA: pH 6.92, pCO₂ 18, pO₂ 43, HCO₃ 3.7, BE -27.3, lattati 1.6, → **ACIDOSI METABOLICA**
- Stick urine: ph 5, chetoni +++, non glicosuria
- Chetonemia



Che cosa abbiamo fatto in urgenza?



- Soluzione glucosata endovenosa continua
- Posizionato accesso centrale
- Bolo di Bicarbonati
- Prelievo per emocromo, PCR, emocolture, profilo biochimico, lattato, ammonio
- Raccolta di sangue ed urine per esami di II livello
- Contattato Specialista Malattie Metaboliche

155
umol/L

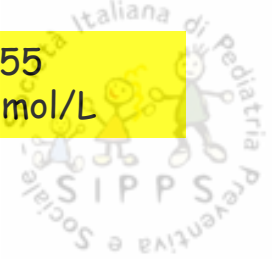
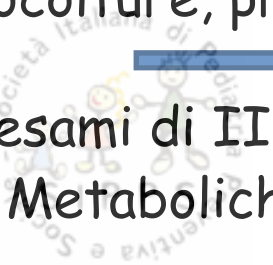
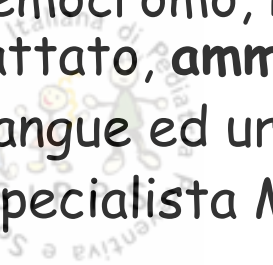


Table 1. Adverse Clinical Effects of Acidemia

- ★ Cardiovascular
 - Decreased cardiac output
 - Arrhythmias
 - Hypotension
 - Resistance to vasopressors
 - Venoconstriction with centralization of blood volume
- ★ Central nervous system
 - Decreased sensorium
- ★ Gastrointestinal
 - Gastric atony
- ★ Hepatic
 - Reduced hepatic blood flow
- ★ Metabolic
 - Increased binding of oxygen to hemoglobin with reduced oxygen delivery
- ★ Insulin resistance

Diagnosi differenziale

Alterato stato di coscienza

MOVESTUPID



M
O
V
E
S
T
U
P
I
D

Table 1. Mnemonic For Differential Diagnosis Of Altered Level Of Consciousness⁷

"MOVESTUPID"

Metabolic: inborn errors of metabolism (eg, urea cycle defects, propionic acidemia)

Oxygen insufficiency: hypoxemia of cardiopulmonary etiology, hypercarbia, carbon monoxide poisoning

Vascular/cardiac causes: cerebrovascular accident, vasculitis (including myocardial infarction), ventriculoperitoneal shunt malfunction

Endocrine/electrolytes: diabetic ketoacidosis, hypoglycemia, electrolyte abnormalities

Seizures/sepsis/shock

Tumor/trauma/temperature/toxins

Uremia: renal failure, liver failure

Psychiatric/porphyria

Infection/intussusception

Drugs/drama



Table 1. Mnemonic For Differential Diagnosis Of Altered Level Of Consciousness⁷

"MOVESTUPID"

Metabolic: inborn errors of metabolism (eg, urea cycle defects, propionic acidemia)

Oxygen insufficiency: hypoxemia of cardiopulmonary etiology, hypercarbia, carbon monoxide poisoning

Vascular/cardiac causes: cerebrovascular accident, vasculitis (including myocardial infarction), ventriculoperitoneal shunt malfunction

Endocrine/electrolytes: diabetic ketoacidosis, hypoglycemia, electrolyte abnormalities

Seizures/**s**epsis/**s**hock

Tumor/trauma/temperature/toxins

Uremia: renal failure, liver failure

Psychiatric/**p**orphyrin

Infection/**i**ntussusception

Drugs/**d**rugs

Intossicazione

Es. tossicologico

Nella norma

M
O
V
E
S
T
U
P
I
D

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

Table 1. Mnemonic For Differential Diagnosis Of Altered Level Of Consciousness⁷

"MOVESTUPID"

Metabolic: inborn errors of metabolism (eg, urea cycle defects, propionic acidemia)

Oxygen insufficiency: hypoxemia of cardiopulmonary etiology, hypercarbia, carbon monoxide poisoning

Vascular/cardiac causes: cerebrovascular accident, vasculitis (including myocardial infarction), ventriculoperitoneal shunt malfunction

Endocrine/electrolytes: diabetic ketoacidosis, hypoglycemia, electrolyte abnormalities

Seizures/**s**epsis/**s**hock

Tumor/trauma/temperature/toxins

Uremia: renal failure, liver failure

Psychiatric/**p**orphyrin

Infection/**i**ntussusception

Drugs/**d**rama

Sepsi

Infezione SNC

- **Indici di flogosi**
- **emocoltura**

Puntura lombare

Nella norma

Nella norma

SIPPS

Table 1. Mnemonic For Differential Diagnosis Of Altered Level Of Consciousness⁷

"MOVESTUPID"

M **Metabolic:** inborn errors of metabolism (eg, urea cycle defects, propionic acidemia)

O **Oxygen insufficiency:** hypoxemia of cardiopulmonary etiology, hypercarbia, carbon monoxide poisoning

V **Vascular/cardiac causes:** cerebrovascular accident, vasculitis (including myocardial infarction), ventriculoperitoneal shunt malfunction

E **Endocrine/electrolytes:** diabetic ketoacidosis, hypoglycemia, electrolyte abnormalities

S **Seizures/sepsis/shock**

T **Tumor/trauma/temperature/toxins**

U **Uremia:** renal failure, liver failure

P **Psychiatric/porphyria**

I **Infection/intussusception**

D **Drugs/drama**



Glicemie

Nella norma
Non glicosuria
Non poliuria, polidipsia

Quale malattia metabolica?

M
O
V
E
S
T
U
P
I
D



E l'Anamnesi?

- ❖ E' stata vaccinata? → «Sì..»
- ❖ Ma a tutti i vaccini? → «No... per scelta (solo tetano, difterite, polio)»



- ❖ C'è qualche allergia od intolleranza? → «No .. ma non mangia carne,uova, latte (prende il **latte materno**). Siamo tutti e due **vegani**»
- ❖ Prende qualche integratore o medicina? → «prende vitamina D e il ferro, perché quando abbiamo detto al Pediatra della dieta vegana ci ha fatto fare l'emocromo e aveva l'emoglobina un po' bassa»



Diagnosi differenziale

- ❖ ACIDOSI METABOLICA
- ❖ CHETOSI, CHETONURIA, NON GLICOSURIA
- ❖ IPERAMMONIEMIA
- ❖ ALIMENTAZIONE CON **DIETA VEGANA ESCLUSIVA**

**Malattia
Metabolica**

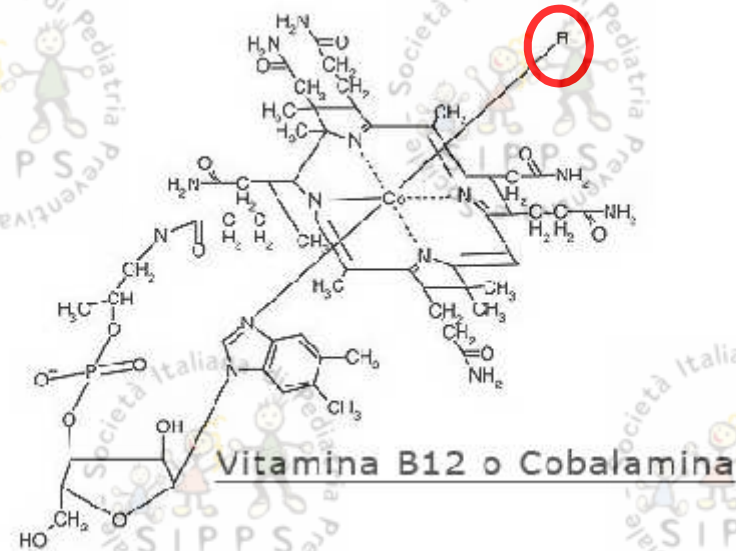
- ❖ Aminoacidi plasmatici, acilcarnitine plasmatiche e su spot
- ❖ Acidi organici urinari
- ❖ Dosaggio vitamina B 12, omocisteina

Start terapia con vitamina B 12
e carnitina preventiva

SIPPS

Vitamina B12 (Cobalamina)

- E' presente negli alimenti di **origine animale**:
 - Carne
 - Uova
 - Pesce
 - Latte, latticini
- Dose raccomandata: 2.4 ug/die



✓ COFATTORE

✓ ENZIMI

✓ AMINOACIDI

✓ Cianocobalamina (CNCbl)

✓ Idrossicobalamina (OHCbl)

✓ Metilcobalamina (MeCbl)

✓ Adenosilcobalamina (AdoCbl)



Dieta

Proteine tissutali

Isoleucina
Valina
Metionina
Treonina
Acidi grassi a catena dispari
Colesterolo

Propionil-CoA

Metilmalonil-CoA

Succinil-CoA

Propionil-CoA
carbossilasi

Metilmalonil-CoA
mutase

biotina

B12

Propionico acidemia

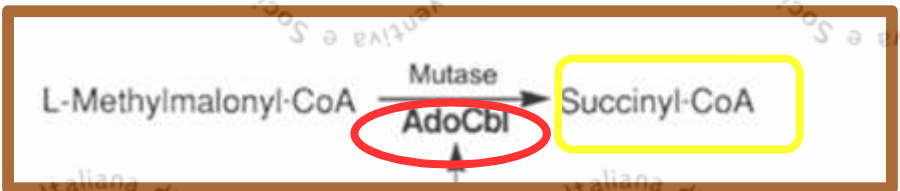
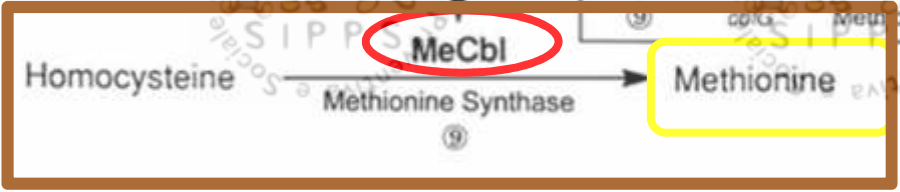
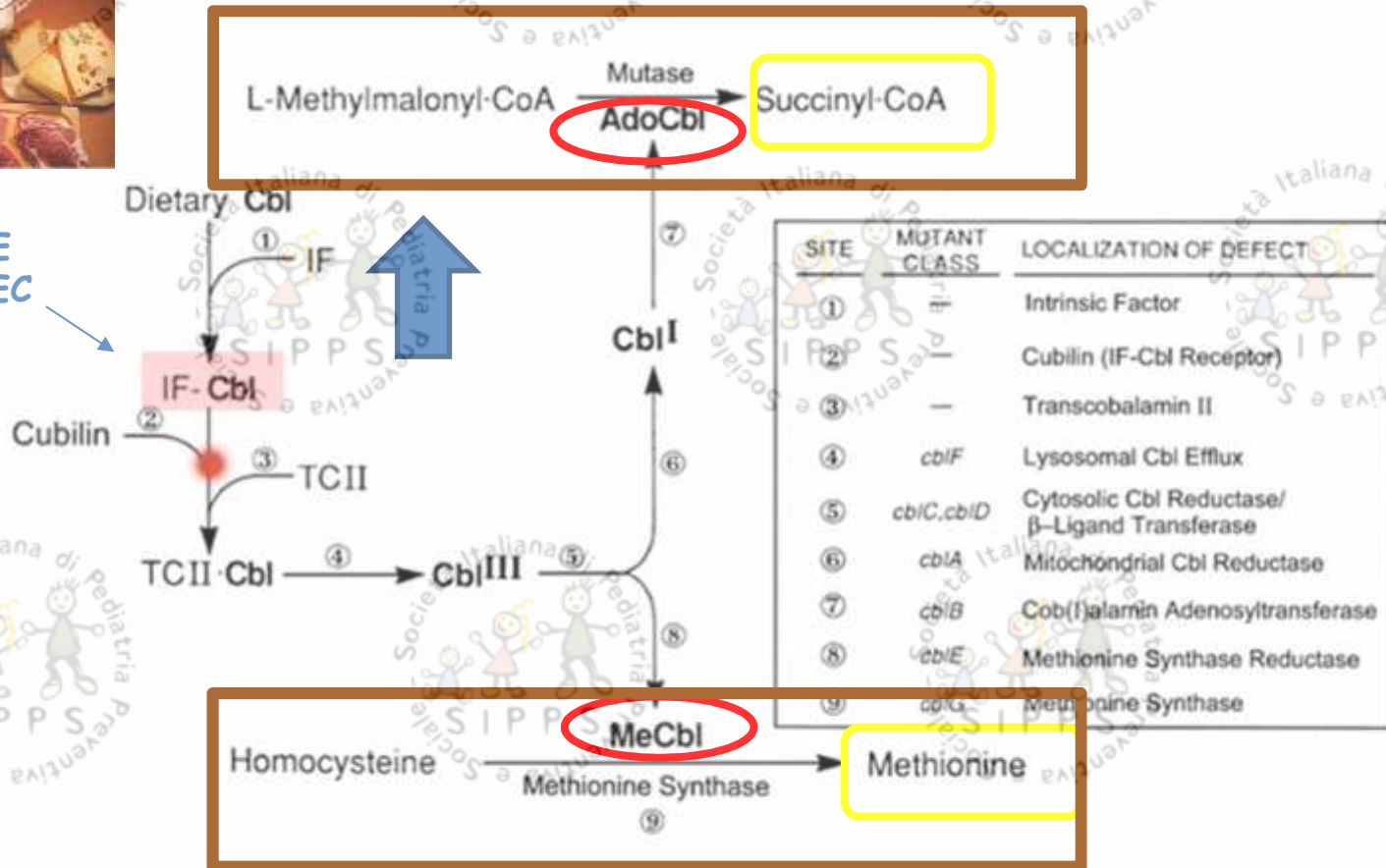
Metilmalonico acidemia

✓ **ACCUMULO DI METABOLITI TOSSICI**
✓ **CARENZA DI METABOLITI**





FATTORE INTRINSECO



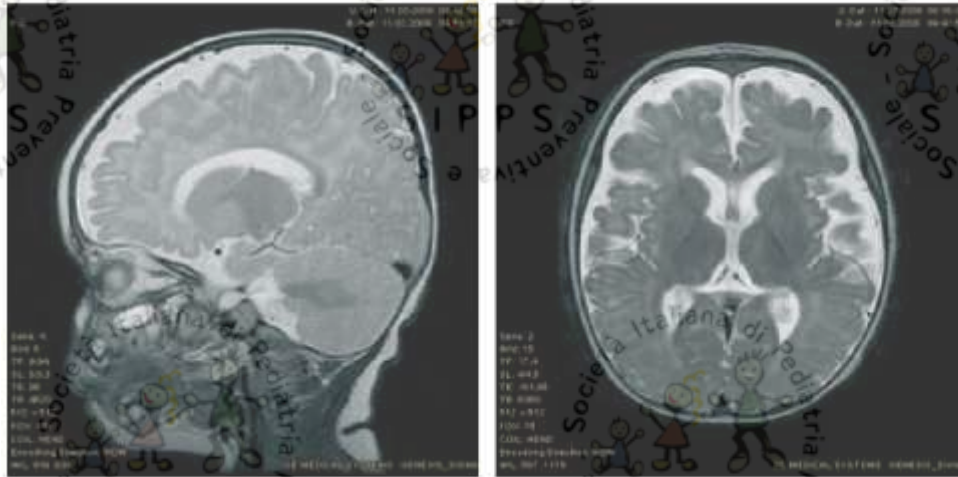
Clinica

- **Sintomi non specifici:** inappetenza, glossite, irritabilità, disidratazione, apatia
- **Sintomi GI:** vomito ricorrente, epatomegalia, pancreatiti
- **Sintomi neurologici:**
 - ipotonia, iporeflessia, atassia
 - letargia progressiva (→ con evoluzione in coma)
 - **perdita delle abilità motorie acquisite**
 - tremori
 - convulsioni
 - **Sindrome Reye-like**
 - ritardo psicomotorio (possibile deterioramento permanente)
 - degenerazione subacuta spinale
 - **ritardo di crescita**
 - demenza/psicosi

Esami di laboratorio

- **Acidi organici urinari:** >metilmalonico
- **Acilcarnitine plasmatiche:** > propionilcarnitina (**C3**)
< carnitina (**C0**)
- Elevati livelli di **omocisteina** (plasma e urine)
- Bassi livelli di vitamina B 12
- Anemia macrocitica, aumento LDH e bilirubina (eritropoiesi inefficace)

Diagnosi strumentale



EFFETTI NEUROTOSSICI

- Atrofia corticale
- Ritardo mielinizzazione
- Ipoplasia corpo calloso
- Moderato allargamento ventricoli
- *Anormalità gangli della base*

Coinvolgimento dei gangli della base (in particolare il **globo pallido**) durante uno scompenso metabolico acuto, può produrre **disordini del movimento**

Terapia

- La terapia non dev'essere ritardata!

- In urgenza:

- 1) Stabilizzare il paziente, reperire accesso venoso
- 2) Stop intake proteico
- 3) Start soluzione glucosata endovenosa
- 4) Contattare esperto in Malattie Metaboliche
- 5) Iniziare trattamento di I livello
- 6) Raccogliere i **campioni per gli accertamenti** (sangue, plasma, cartoncino, urine)

SANGUE

- EGA, Gap anionico
- Acido lattico, Ammonio
- Glucosio, chetonemia, elettroliti, profilo biochimico
- Emocromo con formula, Emocoltura, PCR, coagulazione
- Screening tossicologico (tossici e farmaci)
- Cartoncino
- **Aminoacidi plasmatici, acilcarnitine plasmatiche**

URINE

- pH urinario, chetonuria, glicosuria
- **Acidi organici urinari**



Terapia

- Se acidosi metabolica grave somministrare **bicarbonati**
- **Soluzione glucosata** (previene il catabolismo proteico e dei grassi)
- **Vitamina B 12**
- **Na benzonato e bioarginina**
- **Carnitina** (contribuisce a ripulire il sangue dagli acidi organici tossici, consentendo la loro eliminazione attraverso l'urina)

Andamento clinico

- Netto miglioramento parametri ematologici, appetito e recupero ponderale.
- Le sequele neurologiche dipendono dalla severità e durata carenza vitaminica (possono essere **irreversibili**) → rischio maggiore quando la diagnosi viene effettuata dopo l'anno di età.
- La normalizzazione delle anomalie alla RMN è variabile, generalmente dopo 10 settimane
- Esiti a lungo termine nelle **funzioni cognitive** e nel **linguaggio** sono stati riscontrati anche a fronte della completa risoluzione del quadro di atrofia cerebrale dopo adeguata terapia

Tornando al Caso Clinico...

Esami di laboratorio

• **Vitamina B 12:** 79 pmol (vn 150-750)

• **Omocisteina:** 30 umol/L (vn < 15)

• Valori ridotti di vitamina B 12 anche nei genitori

• **Acilcarnitine plasmatiche:**

↑ C3 (propionilcarnitina): 8.56 uM (vn 0.17-2.82)

↑ C3DC, C4OH (malonil-butirilcarnitina)

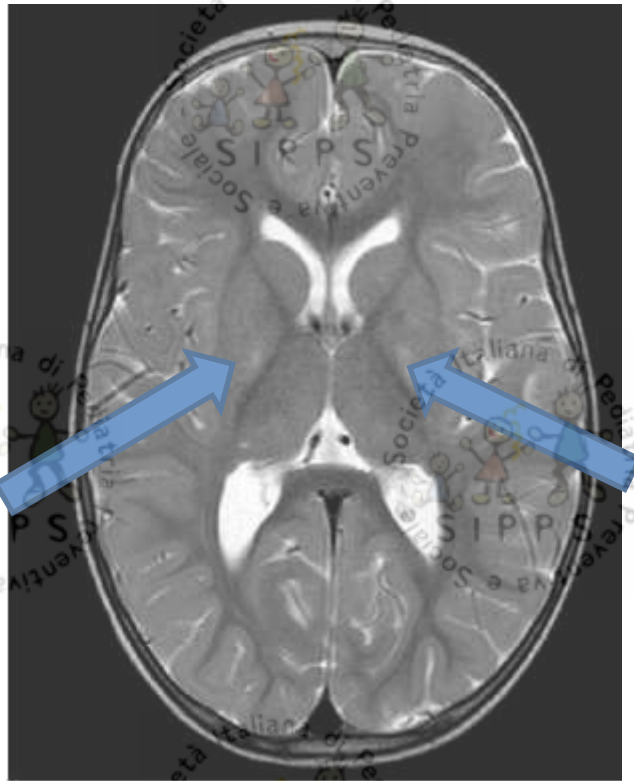
↓ C0 (carnitina)

• **Aminoacidi plasmatici**

↑ Leucina, isoleucina, valina

Esami strumentali

RMN



Simmetrici focolai di iperintensità di segnale T2 ai **globi pallidi** con restrizione della diffusione



Esami strumentali

EEG

Attività di fondo delta e sub-delta monomorfa, ampio-voltata, diffusa, con componenti più ampie ed isolate ampie onde delta bifasiche a profilo triangolare sulle regioni medio-posteriori di entrambi gli emisferi con alterna prevalenza di lato.

Conclusioni

Grave alterazione diffusa dell'elettrogenesi cerebrale, da verosimile alterazione metabolica.

Take home messages



- La vitamina B 12 è fondamentale per lo **sviluppo neurologico** e vanno evidenziate e **prevenute** tutte le situazioni che potenzialmente possono portare ad una carenza di tale vitamina
- In lattanti che mostrino **regressione delle tappe dello sviluppo** o **ritardo di crescita** è raccomandato il dosaggio della **vitamina B 12** e dell'**omocisteina**

Ogni dieta ha i propri rischi: l'importante è saperli prevenire!

SIPPS