



# QUANDO SOSPETTARE UNA MALATTIA METABOLICA CONGENITA

**Giacomo Biasucci**

Dipartimento Materno-Infantile

U.O.C. di Pediatria e Neonatologia,

“Presidio della rete per le malattie rare – RER”

Ospedale “G. da Saliceto”, Piacenza



# *Malattie metaboliche ereditarie*

## *(MME)*

- oltre 600 malattie metaboliche geneticamente trasmesse diagnosticabili
- Italia incidenza MMC
  - 1985-1988: 1/5367
  - 1989-1992: 1/4095
  - 1993-1997: 1/2758 (con PKU:1/2555)

# GENOMA UMANO:

- 2001: 37500 geni identificati (Human Genome Project)
- oltre 600 malattie metaboliche congenite diagnosticabili
- Italia incidenza MMC
  - 1985-1988: 1/5367
  - 1989-1992: 1/4095
  - 1993-1997: 1/2758 (con PKU:1/2555)

XX

S  
E  
C  
C  
O  
L  
O

XXI

GENOMA



TRASCRIPTOMA



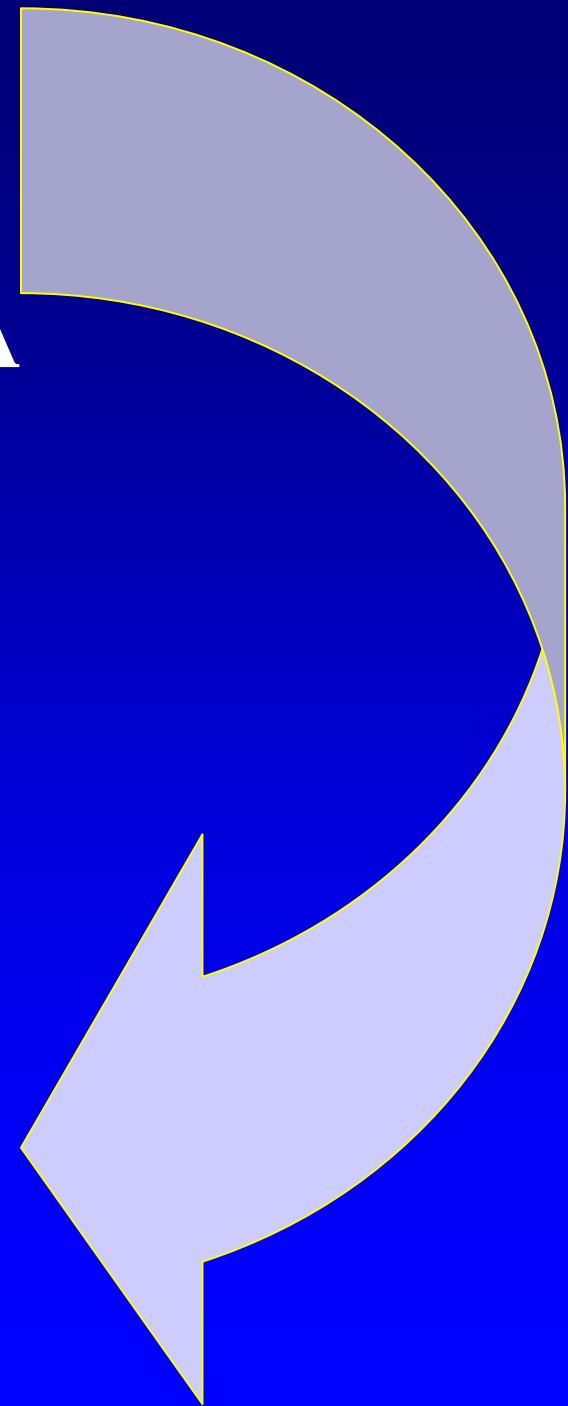
PROTEOMA



METABOLOMA



FENOMA



# *Malattie metaboliche ereditarie*

## *(MME)*

- Ritenute Rare (< 5:10000)
- Difficili da sospettare
- Indagini inusuali richieste per la diagnosi
- Terapie complesse

## *Background*

Le manifestazioni cliniche sono notoriamente aspecifiche e spesso possono mimare altre patologie

*tuttavia*

**esistono alcuni punti chiave utili per la diagnosi**

## Anamnesi ostetrica

- **Pregressi aborti:** in caso di morte tardiva del feto, il sesso maschile può essere legato ad una patologia X-linked.
- **Patologie materne in gravidanza o altre complicazioni (iperemesi prolungata, patologie epatiche)** possono associarsi ad un feto affetto da un disordine della beta ossidazione degli acidi grassi.
- **Movimenti fetali-bimbo iperattivo,** o movimenti ritmici possono essere indicativi di convulsioni in utero.

## Anamnesi familiare

- **Genitori consanguinei:** rischio di patologie autosomiche recessive (non solo MME).
- **Precedenti morti neonatali o SIDS** (soprattutto nei primi 6 mesi di vita): **malattia metabolica non diagnosticata???**
- **Altri bimbi con patologia simile nell'ambito familiare,** o note **MME.**

# **ANAMNESI: ELEMENTI SUGGERITIVI DI MALATTIA METABOLICA CONGENITA**

- **intervallo libero da sintomi**
- **tipo di alimentazione**
- **relazione tra assunzione di cibi e sintomi**
- **durata del digiuno**
- **rapida progressione dei sintomi**



# Classificazione delle MME

- Problemi nella sintesi e nella distruzione di molecole complesse → dismorfismi alla nascita dovuti a disordini dell'embriogenesi.

## Problemi di sintesi:

- S. di Zellweger: disordine della biogenesi perossisomiale
- Smith Lemli Opitz: blocco della sintesi del colesterolo
- CDG Ia: blocco della glicosilazione

## Problemi di distruzione (m.lisosomiali):

- S. di Hurler : deficit di distruzione dei mucopolisaccaridi
- Tay Sachs: deficit di distruzione dei gangliosidi
- Malattia di Fabry: deficit di distruzione dei glicolipidi
- Malattia di Gaucher: deficit di distruzione dei glicolipidi

# Classificazione delle MME

## 2) Intossicazione

- Deficit del ciclo dell'urea: blocco della clearance dell'ammonio
- Acidemia organica: blocco della distruzione dell'ammonio e acidi organici
- Galattosemia: blocco del metabolismo del galattosio

Il neonato inizialmente sta bene, ma con il progredire dell'alimentazione e quindi dell'accumulo di metaboliti tossici, inizia a peggiorare clinicamente con riduzione dell'alimentazione ed eventuale sviluppo di encefalopatia (nelle prime 72 ore).

L'iniziale periodo privo di sintomi è fondamentale per la diagnosi clinica

**Da escludere sempre:-** sepsi

- problemi di circolazione dotto dipendente

# Classificazione delle MME

## 3) Deficit energetico

- Acidosi lattica congenita: disordini della catena respiratoria  
disordini del metabolismo del piruvato
- Scorte energetiche: deficit beta ossidazione acidi grassi  
glicogenosi  
deficit della gluconeogenesi

Immediata manifestazione clinica dell'acidosi lattica congenita dovuta all'importanza della produzione di ATP.

# Classificazione delle MME

## 4) Convulsioni neonatali

### Diagnosi differenziale

Piridossino-dipendenza

Iperglicinemia non-chetotica (NKH)  
csf

Deficit 3-fosfoglicerato deidrogenasi

Deficit biotinidiasi

Deficit sulfito-ossidasi e  
cofattore molibdeno

Disordini delle purine

Disordini dei perissosomi

Deficit di trasporto del glucosio (GLUT1)

### Esami chiave

Test della piridossina

Glicina plasmatica e  
(plasma ratio >0.09)

Bassa serina csf

Biotinidiasi

Sulfito stick su urine

Analisi purine urinarie

VLCFAs

glc CSF/glc ematico

## **Patologie metaboliche acute nel neonato** (modificata da Saudubray)

<i>Quadri clinici</i>	<i>Altri dati</i>	<i>Diagnosi più comune</i>
“Intossicazione” con iperammoniemia, senza chetonuria	Disturbi della funzionalità epatica (coagulazione), ipo/ipertemia, iperventilazione	Difetti del ciclo dell’urea e dell’ossidazione degli acidi grassi
“Intossicazione” con chetoacidosi e iperammoniemia	Disidratazione, ipotermia, ipotonia del tronco, tremori	Acidurie organiche
“Intossicazione” senza acidosi con chetonuria	Deterioramento graduale	Malattia delle urine a sciroppo d’acero
“Deficit energetico” con acidosi lattica	Distrofia, ipotonia muscolare, iperventilazione	Difetti della catena respiratoria, deficit di PDH/PC
Encefalopatia	Convulsioni, spasmi mioclonici, nessun intervallo libero, esami di laboratorio nella norma	Difetti dei neurotrasmettitori, deficit di solfito ossidasi, iperglicinemia non chetotica
Dismorfismi ed encefalopatia	Organomegalia, facies grossolana, non crisi metaboliche acute	Malattia lisosomiale Malattie perossisomiali
Ipoglicemia	Epatomegalia, acidosi lattica	Difetti di gluconeogenesi, glicogenosi di tipo I e III
Insufficienza epatica, epatomegalia	Ipoglicemia, ↑ lattato	Difetti di ossidazione degli acidi grassi, mitocondriopatie, galattosemia, tirosinemia tipo I, intolleranza al fruttosio, malattia di Wilson, deficit di $\alpha$ -1-antitripsina ecc.

# PRESENTAZIONE CLINICA

## Esordio acuto neonatale o successivo:

- ipotonia, ipertonia, mioclonie, ipotermia, suzione ipovalida  
letargia, coma
- distress respiratorio, bradicardia,
- epatomegalia, epatopatia, ittero, vomito, diarrea,  
disidratazione,
- miopatia, cardiomiopatia

## Sintomi generali cronici e progressivi:

- anoressia, vomito, scarso accrescimento
- organomegalia,
- anomalie scheletriche,
- ritardo psicomotorio, convulsioni, deficit neurologici e  
neurosensoriali

**Se è vero che.....**

.....le malattie metaboliche ad insorgenza acuta neonatale si manifestano quando viene perso il supporto materno per via transplacentare ed il bambino può utilizzare solo le proprie funzioni metaboliche, **è anche vero che.....**

## 2. Cause scatenanti lo scompenso metabolico

<i>Cause</i>	<i>Gruppi di patologie</i>
Digiuno, infezioni, febbre, vaccinazioni, interventi, incidenti	Difetti del metabolismo proteico, energetico e dei carboidrati
Elevato apporto proteico e/o aumentato catabolismo proteico	Difetti del metabolismo proteico: aminoacidemie, organicoacidurie, difetti del ciclo dell'urea
Modificazioni nell'apporto di carboidrati	Mitocondriopatie
Rapido assorbimento dei carboidrati semplici	Iperinsulinismo, mitocondriopatie
Fruttosio e zucchero (saccarosio) nella dieta	Intolleranza al fruttosio
Lattosio, latticini	Galattosemia
Elevato apporto di grassi	Disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi, carenza di lipoproteina lipasi e di glicerolo chinasi, intolleranza al glicerolo
Farmaci	Porfirie, carenza di Glc-6-P-deidrogenasi, disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi

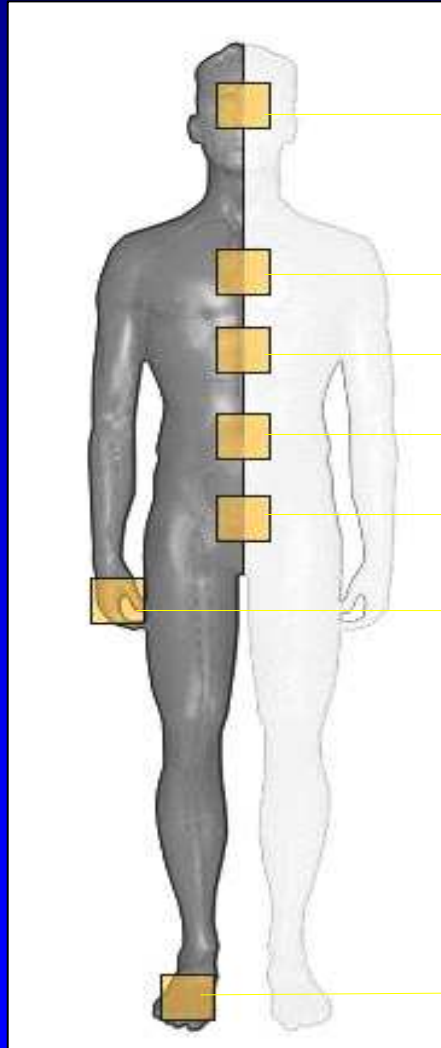


# Esame obiettivo

Molte MME non presentano segni caratteristici all'esame obiettivo, ma...

- **Dismorfismi:** suggestivi per la diagnosi
- **Odori:** utili soprattutto nella Malattia delle Urine a Sciroppo d'Acero e nell'Acidemia Isovalerica
- **Occhi:** offuscamento corneale, cherry red spot, retinopatia pigmentaria, cataratta, dislocazione del cristallino
- **Organomegalia:** possibile segnale chiave, soprattutto se associata ad encefalopatia, ipotonia e convulsioni
- **Cardiomiopatia:** solitamente cardiomiopatia ipertrofica. Cardiomiopatia dilatativa conseguente a deterioramento della funzionalità cardiaca

# Segni e sintomi



**Ictus precoce**

**Ipertrofia ventricolare sinistra**

**Ipidrosi**

**Insufficienza renale progressiva**

**Angiocheratomi**

**Acroparestesie**

**Acroparestesie**

# PATOLOGIE OSTEOARTICOLARI CORRELATE

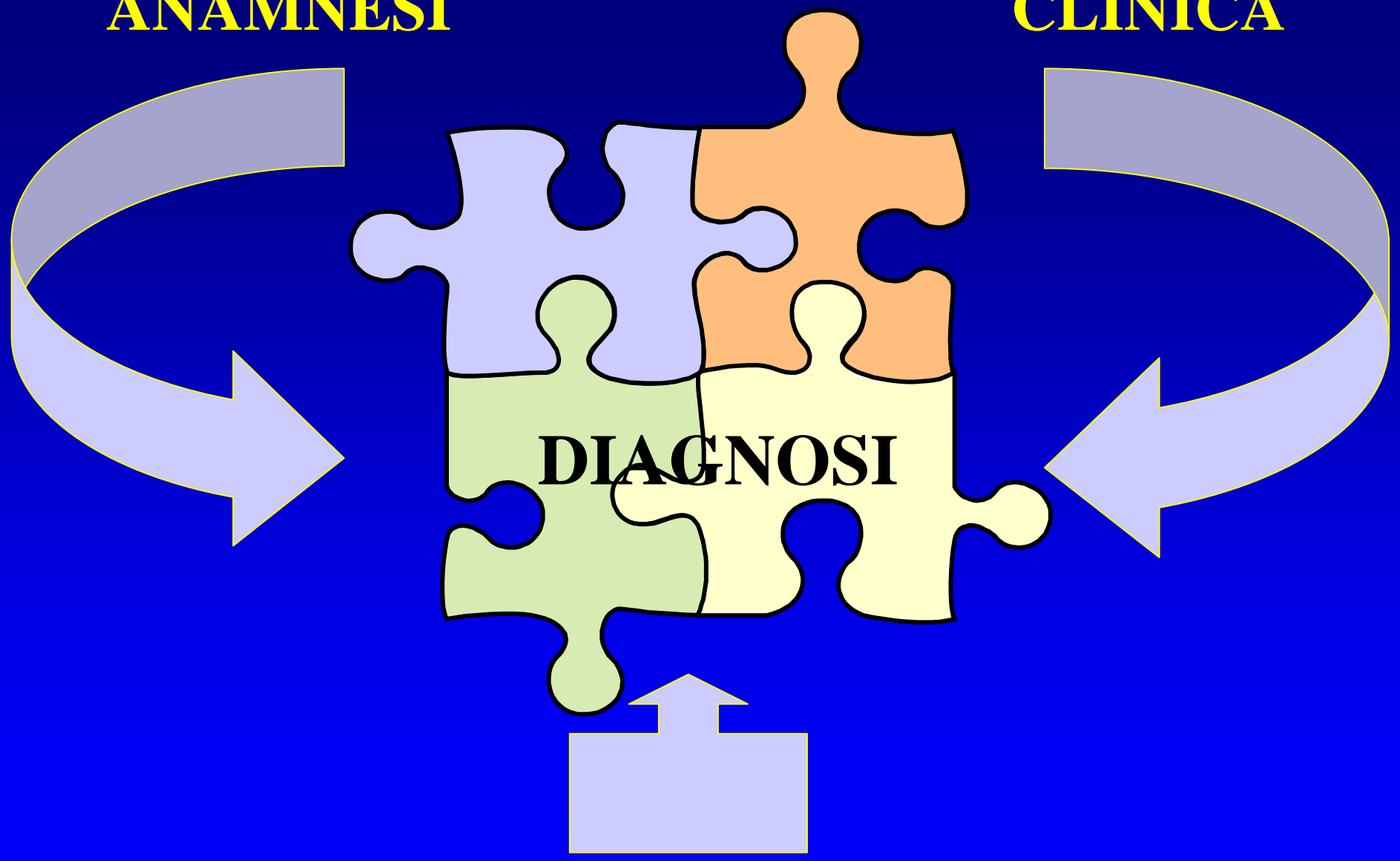
- **disostosi multiple, displasie ossee, nanismo, contratture articolari, cifoscoliosi, platispondilia, deformazioni a cono dei metacarpi** (mucopolisaccaridosi)
- **disostosi multiple, anomalie vertebrali** (mucopolisaccaridosi, oligosaccaridosi, es.:mannosidosi, fucosidosi, sialidosi, gangliosidosi GM1, mucolipidosi I, gangliosidosi GM2)
- **contratture articolari** (mucopolisaccaridosi I e VI, malattie perossisomiali)
- **lassità legamentosa** (2-OHglutarico-aciduria, iperlisinemia I)
- **xantomi tendinei** (dislipoproteinemie congenite)

## PATOLOGIE OSTEOARTICOLARI CORRELATE

- **osteoporosi** (acidemia propionica e metilmalonica, omocistinuria, intolleranza alle proteine con lisinuria, mal. Menkes, difetti sintesi acidi biliari)
- **osteoporosi, scoliosi, aracnodattilia, malformazioni sternali, ginocchio valgo, contratture articolari e/o lassità legamentosa** (omocistinuria)
- **osteolisi/osteonecrosi** (mucopolipidosi III, gangliosidosi GM2, Gaucher I, Niemann-Pick B)
- **rachitismo** (tirosinemia I, cistinosi)
- **osteofiti** (mal. Menkes)
- **brevità ossa lunghe / calcificazioni puntate delle epifisi** (mal. perossisomiali es.: condrodiplasia punctata rizomelica, S. Zellweger)
- **crisi di dolore osseo** (M. Gaucher)

**ANAMNESI**

**CLINICA**



**DIAGNOSI**

**LABORATORIO**

# ALTERAZIONI BIOCHIMICHE DI NEONATO E/O LATTANTE CON M.M.E.



IPOGLICEMIA  
ACIDOSI METABOLICA  
DISIDRATAZIONE  
IPERLATTACIDEMIA  
IPERAMMONIEMIA  
INSUFFICIENZA EPATOCELLULARE  
ANOMALIE CRASI EMATICA

CHETONURIA

## *esami I livello*

glicemia

EGA, anion-gap

elettroliti,

acido lattico

ammoniemia

transaminasi, PTT, AP

emocromocitometrico

esame urine



**GLI ESAMI DI I LIVELLO**

**possono indirizzare**

**alla diagnosi**

**di**

**MALATTIA METABOLICA EREDITARIA**

# IPOGLICEMIA PERSISTENTE



## M.M. da intossicazione:

- \* galattosemia
- \* intolleranza al fruttosio
- \* acidemie organiche
- \* tirosinemia tipo I

## M.M. da catabolismo o sintesi molecole complesse

## M.M. da difetto energetico:

- \* glicogenosi
- \* deficit gluconeogenesi
- \* deficit beta ossidazione acidi grassi
- \* deficit carnitina
- \* glutarico aciduria II



# Glucosio

- *fonte immediata di energia, immagazzinata sotto forma di:*

glicogeno  
proteine  
grassi

- *sorgente di lipidi di membrana*
- *substrato per la sintesi proteica*

di proteine strutturali  
e per la mielinizzazione

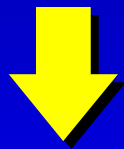
*in caso di ipoglicemia persistente questi substrati strutturali si trasformano in una serie di prodotti intermedi, utilizzabili a scopo energetico:*

**AMINOACIDI-LATTATO-PIRUVATO-CHETOACIDI**

# IPOGLICEMIA PERSISTENTE

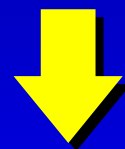


## DEFICIT DEL METABOLISMO



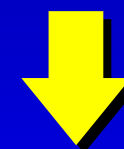
### GLUCIDICO

- \* glicogenosi
- \* galattosemia
- \* intolleranza al fruttosio



### LIPIDICO

- \* deficit carnitina
- \* beta ossidazione
- \* glutarico aciduria II



### AMINOACIDI

- \* MSUD
- \* tirosinemia
- \* acidosi organiche

- **Ipoglicemia con chetonuria** che non si corregge con infusione di glucosata 10% ma richiede un'infusione al 15-20 % ( $> 10-15$  mg/kg/min) deve indirizzare alla diagnosi **di glicogenosi**
- **Ipoglicemia senza chetonuria**, che non si corregge se non con elevato apporto di glucosio (15-20%) ma che risponde prontamente alla somministrazione di glucagone è suggestiva di **iperinsulinismo**
- Un'ipoglicemia associata a **cardiopatìa e disturbi del ritmo**, ipotonia, epatomegalia può indicare un difetto **dell'ossidazione degli acidi grassi**

# Ipoglicemia (Glicemia <2.6 mmol/l)

## Ipoglicemia ipochetotica

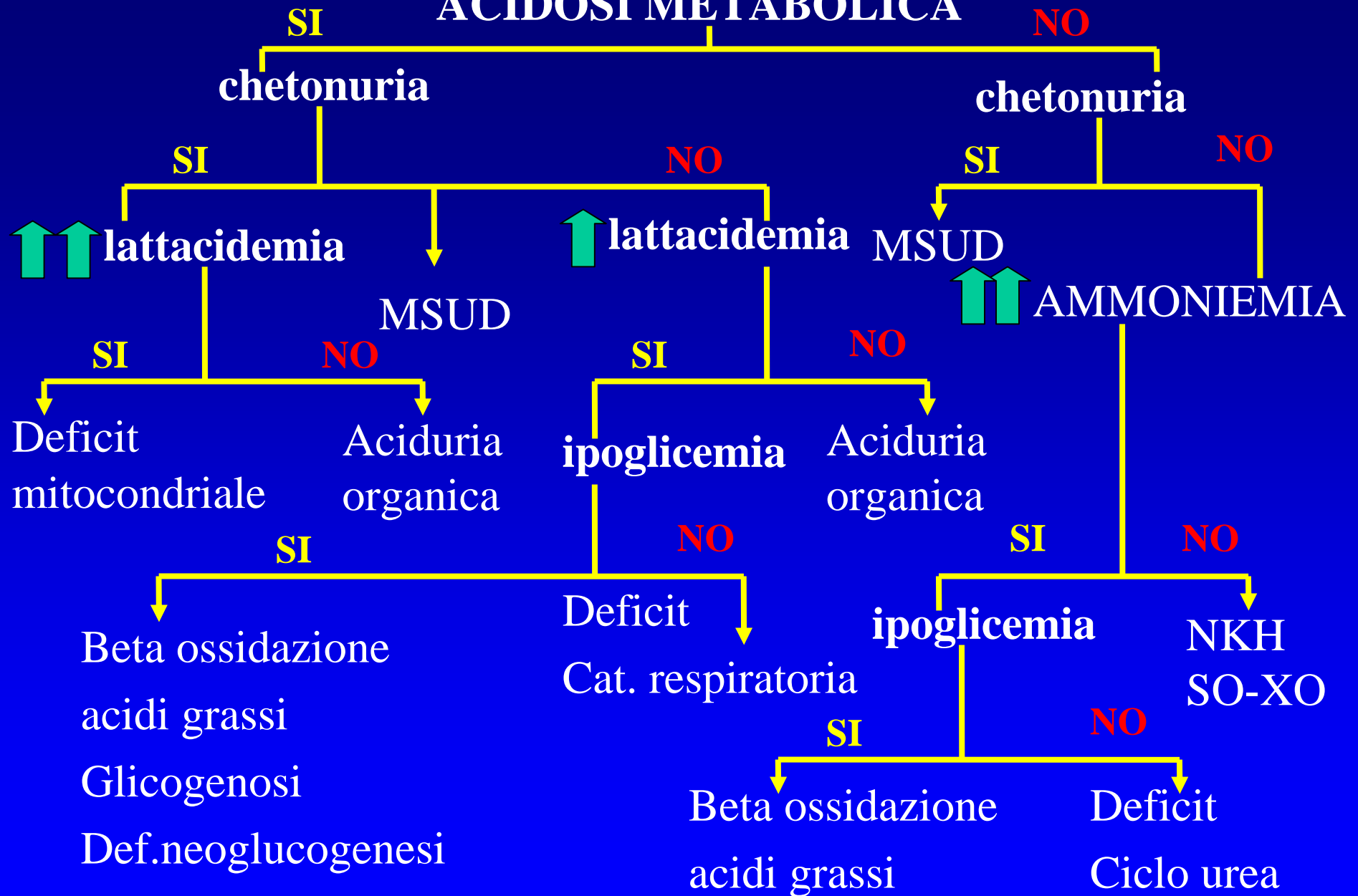
- Iperinsulinismo → persistente elevata richiesta di glucosio >10 mg/Kg/min
- Glucosio richiesto (mg/Kg/min) =  $\frac{\text{ml/h} \times \% \text{ glucosio}}{6 \times \text{peso (Kg)}}$
- Deficit ossidazione ac.grassi → epatomegalia, ↑lattato e LFTs  
indagine fondamentale: acilcarnitina, ac. organici urinari
- Insufficienza epatica → segni di grave epatopatia  
LFTs + clotting

# **Ipoglicemia (Glicemia <2.6 mmol/l)**

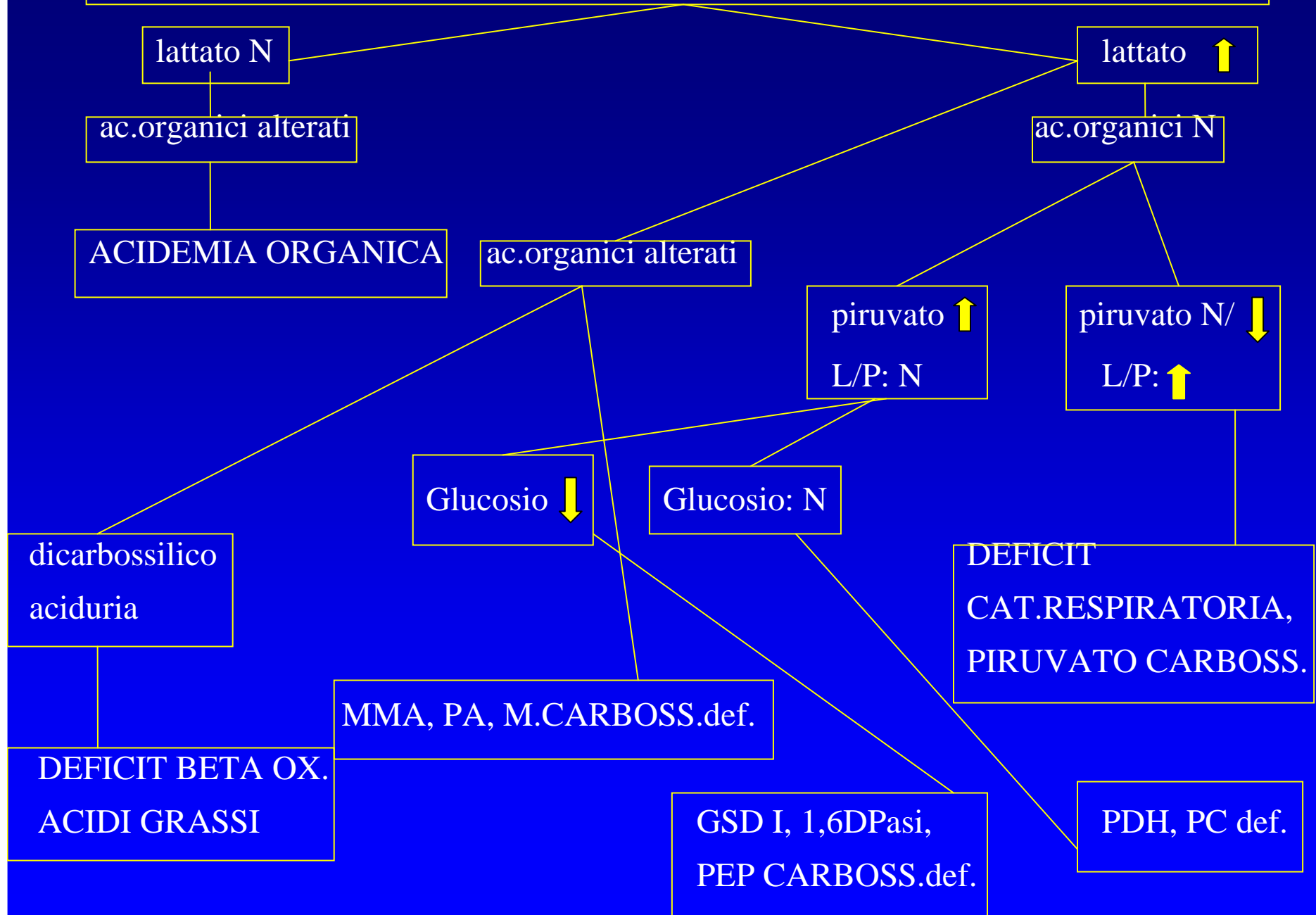
- **Ipoglicemia chetotica**

- Sepsi
- Adreno-insufficienza
- Ipopituitarismo
- Disordini della catena respiratoria
- Deficit della gluconeogenesi
- Deficit della glicogenolisi
- Deficit di chetolisi

# ACIDOSI METABOLICA



# ACIDOSI METABOLICA CON ELEVATO GAP ANIONICO



# Acidosi metabolica (pH<7.30 , pCO2<30 mmHg , HCO3-<15 mmol/L)

Patologia	Chetoni	Glucosio	Lattato	Indagini
Diabete mellito	+	↑	N	elettroliti
Acidemia organica	+	N/↑	N/↑	Urine, ac.organici, ammonio
Deficit chetolisi	+	N/↑	N	Fibroblasti
Deficit catena respiratoria	+	N/↓	↑	Csf lattato, RMN cerebrale
Deficit gluconeogenesi	+	↓	↑	Urati, epatomegalia
Adreno-insufficienza	+	↓	N	Cortisolo, elettroliti
Disordini del piruvato	+/-	N/↑	↑	Ratio lattato/piruvato
Deficit ossidazione acidi grassi	-	↓	↑	acilcarnitina
Acidosi tubulare renale	-	N	N	EGA, pH urinario Amino acidi urinari
Totale atrofia dei villi	-	N	N	Bipsia intestinale

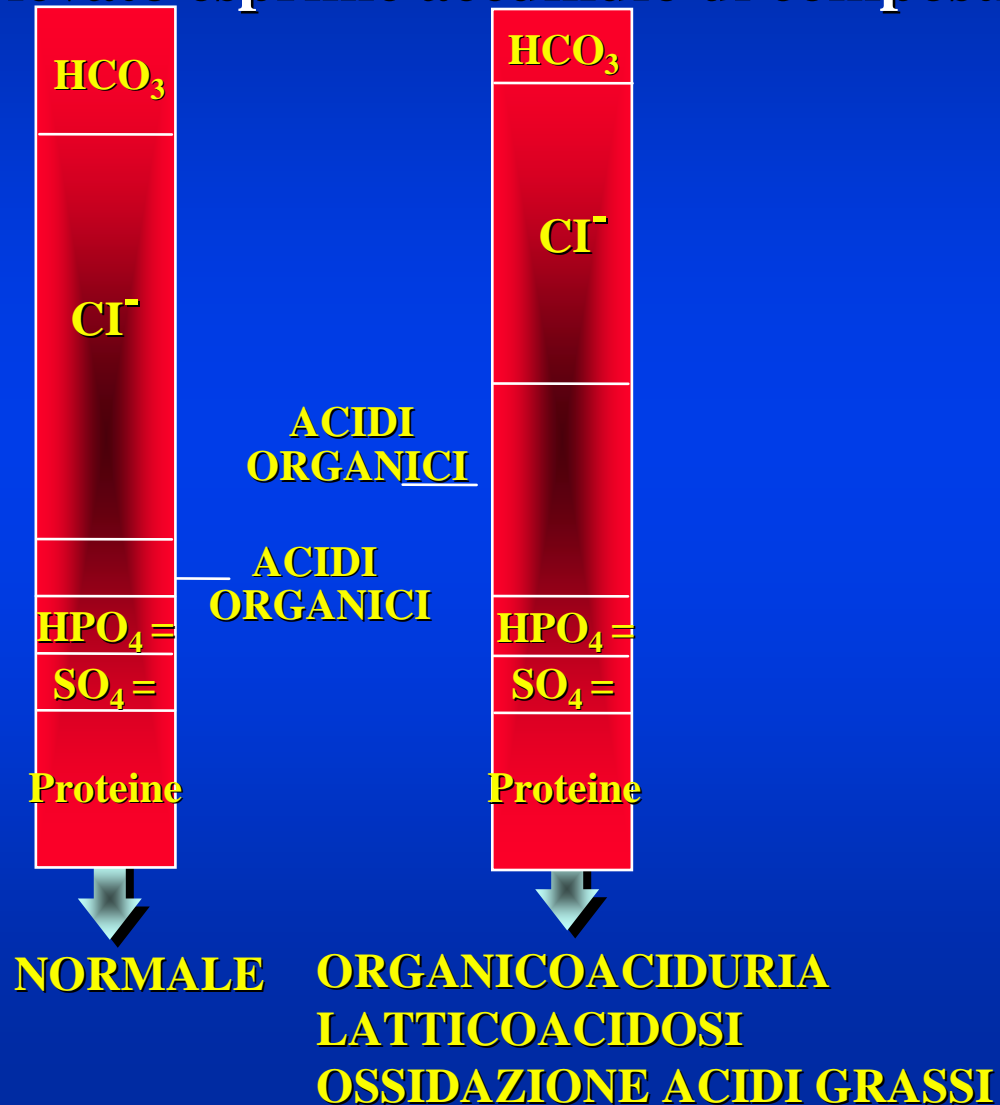
N=normale



# GAP ANIONICO: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$

(v.n.: 12-18) -  $> 20$ : acidosi metabolica;  $< 10$  acidosi tubulare renale

Un gap anionico elevato esprime accumulo di composti acidi



## Acidosi lattica: > 1.8 mmol/L = 16 mg/dL

Diagnosi	Clinica	Esami	Diagnosi
Disordini catena respiratoria	Encefalopatia, Ipotonia +/- ipoglicemia	Ecocardio(ipertrofia) RMN cerebrale, CSF lattato ↑, Acidi organici urinari	Biopsia muscolare (analisi enzimatica/ istochimica)
Disordini del piruvato	Encefalopatia, ipotonia, acidosi, chetosi (PC), no chetosi (PDH)	Ammonio ↑, Citrullina ↑, L:P ratio N	Analisi enzimatica dei fibroblasti
Acidemia organica	Encefalopatia, acidosi, chetosi	Ammonio ↑, Calcio N/↓	Acidi organici urinari
Deficit gluconeogenesi	Epatomegalia, acidosi, ipocalcemia, chetosi	Urati N/↑	Analisi enzimatica epatica
Disordini accumulo epatico di glicogeno (GSD I, III, VI, IX, 0)	Epatomegalia, ipocalcemia	Colesterolo e TG ↑ (I, VI e IX) Urati ↑, CK ↑	Glicogeno eritrocitario, analisi enzimatica epatica o ematica
Deficit ossidazione acidi grassi	Encefalopatia, ipoglicemia ipochetotica, epatomegalia acuta	Ammonio ↑, CK ↑, Ac. organici urinari, US epatica	Acil carnitina, analisi enzimatica dei fibroblasti
Deficit biotinidasi	Ipotonia, convulsioni, rash	Acidi organici urinari	Biotinidasi

# IPERAMMONIEMIA NEONATALE

sintomi <24h

premature

THAN

a termine

IEM

ac.organica,  
deficit di PC

sintomi >24h

acidosi

ac.organica

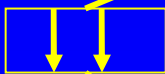
no acidosi

deficit c.Urea

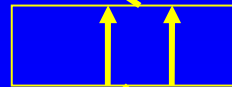
aminoacidemia

CIT assente

ac.oretico urine



deficit CPS



deficit OCT

CIT ↑  
ASA presente

argininsuccinico  
aciduria

CIT ↑↑↑  
ASA assente

citrullinemia

# Screening metabolico iniziale

- **Sangue:** es. emocromocitometrico + F  
funzionalità epatica (inclusa emocoagulazione)  
EGA (arterioso o venoso)  
ammonio, lattato  
glicemia, elettroliti  
acilcarnitine (incluso profilo e carnitina libera)  
aminoacidi
- **Urine:** ketoni (Combur test)  
acidi organici (incluso ac. orotico)  
zuccheri urinari (sospetto: galattos. o fruttosemia)  
aminoacidi (solo in alcuni casi)

# Successive indagini

- **Test diagnostici specifici:** VLCFAs (perissosomi)  
7-deidrocolesterolo (SLO)  
isoelettro-focusing transferrina (CDG)
- **Analisi CSF:** lattato (RCDs)  
aminoacidi
- **Ecocardiografia:** ispessimento miocardico sottile (RCDs, FAOs)
- **Neuroimaging:** RCDs, MSUD, disordini delle purine
- **US spleno-epatica e renale:** fegato luminescente con infiltrate lipo-cisti  
(disordini perissosomiali, CDG Ia)
- **RX-torace:** displasie scheletriche, calcificazioni
- **Visita oculistica:** anomalie corneali, cataratta, retinopatie
- **Analisi enzimatica:** i campioni tissutali dipendono dall'espressività enzimatica
- **Genotipo**
- **Screening familiare se indicato**

# Indagini peri-mortem per sospette MME

- Sangue 10 ml (litio eparina)      GR      conservato a 4°  
plasma      conservato a -20°  
4 gocce di sangue o bile su Guthrie card
- Sangue 5 ml (EDTA)      conservato per DNA
- Urine 10-20 ml (plain tube)      conservate a -20°
- Biopsia cutanea      conservata in coltura media o fisiologica  
4°
- Biopsia muscolare ed epatica      immediato congelamento (entro 1 ora dalla morte) in azoto liquido per analisi enzimatica/istochimica

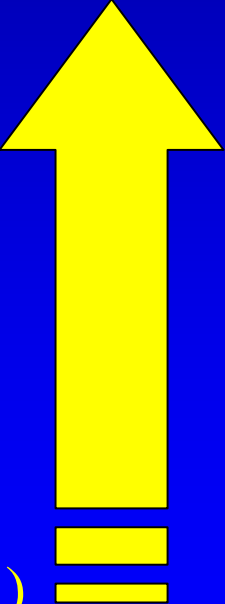
# Gestione dell'urgenza

- **Stop dell'alimentazione: NO proteine/lipidi** per 48-72 ore e non oltre. Reintrodurre gradualmente le proteine iniziando con 0,5 g/Kg/die, quando ottenuto orientamento diagnostico  
E' necessario usare subito NPT se la nutrizione enterale non viene tollerata.
- **Favorire anabolismo: dieta ipercalorica:** glucosio 10% + aggiunta di elettroliti appropriati (5% glucosio per acidosi lattica congenita) +/- infusione di insulina se compare iperglicemia (glucosio >12 mmol/l o glicosuria)
- **Correzione bilancio idro-elettrolitico**
- **Eliminazione di metaboliti tossici**

FARMACO	DOSE (in emergenza)
Biotina (Deficit biotinidasi)	10-15 mg/die (os)
Dizossido (ipercusulinismo)	15 mg/kg/die (os; in 3 dosi)
Acido folinico (convulsioni)	3 mg/kg/die (ev)
Idrossicobalamina (Vit. B12) (metilmalonico aciduria)	1(-5) mg/die (im)
L-Arginina (ipercusulinemia)	Infusione in bolo : 700 mg/kg in 3 ore 500-700 mg/kg/die (ev o os)
L-Carnitina (acidurie organiche; difetti beta-ossidazione acidi grassi)	50-200 mg/kg/die ( per os o ev)
Na-benzato (ipercusulinemia)	250mg/kg/die (os o ev)
Acido cuglunico (ipercusulinemia)	200 mg/kg/die (os)
Na-fenilbutirato (ipercusulinemia)	250 mg/kg/die (os)
Piridossalfosfato (convulsioni)	30 mg/kg/die (os)
Piridossina-HCl (Vit. B6) (omocistinuria)	100(-500) mg ( os o via endovenosa)
Dicloroacetato	20-50 mg/kg/die (os)



# Efficacia di differenti tipi di dialisi

	<i>Aumentata clearance</i>	<i>(ml/min/m<sup>2</sup>) ammonio</i>
– Emodialisi Emodiafiltrazione		15-90
– Emofiltrazione		8-30
– Dialisi peritoneale (neonati)		6-12

# TERAPIA

## *Fase di mantenimento (diagnosi nota):*

- Terapia dietetica con eliminazione di uno o più substrati
- Supplementazione con vitamine, carnitina o farmaci specifici
- Supplementazione con metaboliti carenti
- **FOLLOW UP** clinico, biochimico e strumentale per tutta la vita

# **TERAPIE ULTERIORI**

**Trapianto di midollo**

**Trapianto epatico (anche parziale)**

**Terapia enzimatica sostitutiva per tesaurismi  
lisosomiali (M.Gaucher, M.Fabry, MPS I, M.Pompe)**

**Inibitori di substrato**

**Terapia genica???**

# MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

NON “ORFANE” SOLO DI TERAPIE ADEGUATE,

MA DI INTERESSE

E DI ADEGUATA CONOSCENZA E

CAPACITA' DIAGNOSTICA CLINICA

*QUINDI*

POCO DIAGNOSTICATE

NON PERCHE' **RARE**,

MA PERCHE' **POCO CONOSCIUTE!!!**

*"Vi sono casi in cui la natura lascia tracce del suo lavoro lontano dai sentieri più battuti: non esistono luoghi dove sia possibile svelarne più chiaramente i misteriosi segreti. E non c'è modo migliore per promuovere il progresso della medicina di quello di investire la nostra intelligenza nella scoperta delle leggi fondamentali della natura affrontando con metodo scientifico lo studio dei casi di forme rare di malattia, poiché è dimostrato che l'utilità e l'importanza di quasi tutte le cose si percepisce quando mancano o quando siano in qualche modo alterate"*

*William Harvey, 1647*