

Casi contributivi

@ MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE NELLE MALATTIE MITOCONDRIALI CON MUTAZIONE DELL'mt-DNA

R. Cerchio, F. Timeus, P. Saracco, L. Garbarini, P. Quarello, M. Forni¹, L. Cordero di Montezemolo, U. Ramenghi, M. Zeviani²
 Divisione di Ematologia pediatrica, Dipartimento di Scienze Pediatriche Università di Torino

¹Anatomia Patologica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino
²Divisione di Genetica molecolare, Istituto Nazionale "C. Besta", Milano
 Indirizzo per corrispondenza: rkyklos@mail2world.com

HAEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS IN MITOCHONDRIAL DISEASES WITH mt-DNA MUTATION

Key words. Haematological manifestations, Mitochondrial disease, Pearson syndrome

Summary We report a 10-month-old girl who, at the age of 4 months, was admitted for increasing pallor. Severe normocytic anaemia, neutropenia and thrombocytopenia and typical diffuse vacuolization of marrow haemopoietic precursors were present. She also presented with mild lactic acidosis. Molecular analysis of mt-DNA revealed an 8.000 bp single macrodeletion. Unexpectedly, anaemia was not sideroblastic and there was no exocrine pancreatic dysfunction. Pearson marrow/pancreas syndrome is a usually fatal mitochondrial disease that involves the haematopoietic system, and usually also exocrine pancreas, liver and kidneys. Other mitochondrial cytopathies with mt-DNA mutation can have haematological manifestations, most of all sideroblastic anaemia. Mitochondrial diseases should be considered in the differential diagnosis of anaemia/pancytopenia in infancy.

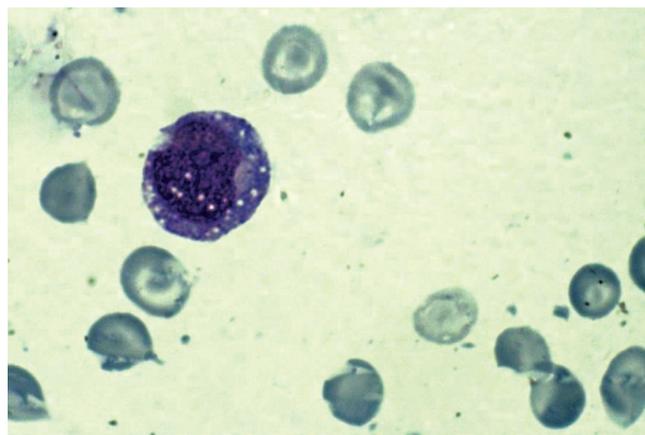
Caso clinico - G. ha 4 mesi, pesa 5270 g (nata di 38 sett. e di 2380 g), presenta discrete condizioni generali ma la madre riferisce inappetenza e soprattutto pallore ingravescente nel corso delle ultime settimane. Si conferma la presenza di spiccato pallore; non evidenza di malformazioni, epato-splenomegalia o altri elementi clinicamente rilevanti. Le urine sono normocromiche e le feci normocoliche. L'esame emocromocitometrico rileva una anemia normocromica normocitica grave (con spiccata riduzione del numero di reticolociti) nell'ambito di una generale pancitopenia (lieve piastrinopenia, moderata neutropenia). L'osservazione delle emazie allo striscio e la valutazione dell'assetto marziale rendono improbabile un'anemia ferrocarenziale. Non sono presenti segni di emolisi. Vista l'entità dell'anemia, e l'assenza di una causa evidente, decidiamo di eseguire un agoaspirato midollare. L'analisi morfo-citologica mostra un quadro di cellularità ridotta con progenitori eritroidi molto rari (M/E: 4/1); ma megacariociti presenti. Evidente anche una lieve displasia della serie mieloide. Risultano assenti cellule di aspetto blastico. Numerosi precursori midollari presentano significativamente una spiccata vacuolizzazione (vedi Figura). Sempre su midollo il cariotipo risulta normale, l'immunofenotipo non significativo; negativa la presenza di virus con possibile effetto aplastizzante. L'analisi del ciclo cellulare non evidenzia le alterazioni caratteristiche dell'anemia di Fanconi. Non sono evidenzabili grassi fecali e il pancreas esocrino non mostra segni di ipofunzionalità.

Sono stati cercati altri segni per una sospetta malattia mitocondriale che sono stati trovati (lieve acidosi metabolica; il livello di lattato è lievemente aumentato; alterazioni complesse dei livelli di

acidi organici urinari). Un campione di sangue inviato all'Istituto "C. Besta" di Milano evidenzia la presenza di una macrodelezione (8000 bp) del DNA mitocondriale (mt-DNA). Il quadro risulta quindi compatibile con una *sindrome di Pearson atipica*. Sono presenti alcuni degli elementi tipici della sindrome: la macrodelezione a carico dell'mt-DNA; la vacuolizzazione dei precursori emopoietici; l'anemia grave. Altri dati sono compatibili con essa (la lieve acidosi e la modesta iperlattacidemia, le alterazioni complesse degli acidi organici urinari, la pancitopenia, le transaminasi mosse). Tuttavia, alcuni elementi risultano atipici. A livello midollare sono assenti i sideroblasti (anemia non sideroblastica). La funzionalità pancreatica risulta conservata. Le condizioni generali sono soddisfacenti, le acquisizioni psico-motorie normali per l'età, la funzionalità renale normale.

Discussione - Le malattie mitocondriali ("citopatie mitocondriali") possono essere ereditarie o acquisite, associate a un difetto del DNA mitocondriale oppure nucleare. Il difetto può essere primitivamente a carico dei geni codificanti le subunità della catena respiratoria o questa può essere coinvolta solo secondariamente. Le mutazioni a carico dell'mt-DNA possono essere di vario tipo. Caratteristiche peculiari delle patologie con difetto dell'mt-DNA sono la cosiddetta "eteroplasmia" e il conseguente "effetto soglia". All'interno delle diverse cellule, tessuti e organi degli individui affetti, è presente un mix di molecole normali e mutanti di mt-DNA che è alla base dell'estrema variabilità individuale del fenotipo. La sindrome di Pearson (*Pearson Marrow-Pancreas Syndrome*) è associata a macrodelezioni dell'mt-DNA a espressione prevalentemente ematologica ma con distribuzione ubiquitaria dell'mt-DNA mutante ed è normalmente sporadica. Tipica della sindrome è anche una compromissione più o meno rilevante della funzionalità del pancreas esocrino. Costante l'anemia normo-macrocitica grave (generalmente sideroblastica), frequenti la neutropenia e la piastrinopenia. I progenitori midollari sono intensamente vacuolizzati. Esordisce nel 70% dei casi entro i sei mesi di vita, è frequentemente fatale, e il decesso avviene più comunemente nei primi anni di vita. Le più frequenti cause di morte sono di tipo infettivo (sepsi batterica da neutropenia e atrofia splenica) o legate all'acidosi (crisi metabolica) o all'insufficienza epatica.

Nei pochi pazienti che sopravvivono più a lungo si osserva in genere un miglioramento spontaneo del quadro ematologico e, in alcuni casi, si assiste a uno "shift" del fenotipo che da prevalente-



Precursore mieloide con i tipici vacuoli della sindrome di Pearson.

mente ematologico diventa miopatico o encefalopatico. La terapia è generalmente di supporto (emotrasfusioni, complessi multivitaminici). Segnalati casi sottoposti con successo al TMO. Diverse sono le patologie che entrano in diagnosi differenziale; tra queste le altre mitocondriopatie a espressione anche ematologica (*vedi full-text*).

Da ricordare - Un'anemia normo-macrocitica (o anche una pancitopenia) nel lattante può rappresentare l'esordio di una sindrome di Pearson che quindi va considerata nella diagnosi differenziale. In generale, il quadro clinico di alcune malattie mitocondriali può comprendere le manifestazioni ematologiche (anemia, neutropenia, piastrinopenia, vacuolizzazione dei progenitori).



QUANDO UNA SEPSI NEONATALE NASCONDE UNA MALATTIA METABOLICA

C. Forino, C. Rodriguez-Perez
Clinica Pediatrica, Spedali Civili, Università di Brescia
Indirizzo per corrispondenza: c.forino@libero.it

WHEN NEONATAL SEPSIS HIDES A METABOLIC DISEASE

Key words Hemolytic-uremic-syndrome (HUS), Cobalamin C disease

Summary A 50-day-old boy presented with failure to thrive, hypotonia, pustular lesions and facial erythema, neutropenia and multiple positive cultures to *Staphylococcus aureus*. He was treated with intravenous antibiotics without clinical benefit. He developed hepatosplenomegaly, gastritis, two episodes of hemolytic anemia and eventually HUS with renal failure and metabolic acidosis which led to death. Aminoacid analysis showed elevated plasma homocysteine levels and high levels of both homocysteine and methyl-malonate acid in the urine, compatible with the diagnosis of cobalamin C disease. Cobalamin C disease should be considered in the diagnosis of patients with HUS and pancytopenia.

Caso clinico - Il bambino, a 50 giorni di vita, è stato inviato alla nostra attenzione dalla patologia neonatale di un altro ente ospedaliero nel sospetto di immunodeficienza primitiva. Il bambino, a 14 giorni di vita, aveva manifestato torpore ed eruzione eritemato-pustolosa alle guance e in regione sovraioidea, con perdita di peso (alla nascita: 2830 kg; al momento del ricovero 2470 kg). I primi accertamenti eseguiti mostravano neutropenia, lieve piastrinopenia, normali livelli di emoglobina e indici di flogosi elevati. Dagli esami culturali emergeva positività in tamponi multipli per *Staphylococcus aureus*. Veniva quindi intrapresa terapia antibiotica mirata e, persistendo la difficoltà ad alimentarsi, supporto nutrizionale con gavage (allattamento misto). Le condizioni cliniche miglioravano; si evidenziavano un lieve incremento ponderale e una riduzione degli indici di flogosi. Dopo 10 giorni dal ricovero compariva gastroenterite; veniva intrapresa dieta priva di proteine del latte vaccino con parziale beneficio. Successivamente, per la presenza di rigurgiti striati di sangue, veniva eseguita esofagogastroscoopia, che evidenziava un quadro di gastrite erosiva: si iniziava quindi terapia con omeprazolo. Considerando la storia clinica (stato settico di difficile risoluzione), veniva richiesto il trasferimento presso il nostro Centro per approfondimento diagnostico. Il giorno precedente il trasferimento il paziente mostrava un'importante anemizzazione (Hb: 4 g/dl) con piastrinopenia severa (PLT: 4000/mm³) che veniva interpretata come conseguenza del sanguinamento gastrico. All'ingresso presso il nostro Centro il piccolo era in discrete condizioni generali, peso 3180 kg. Presentava lesioni eritemato-pustolose al volto e lieve epato-

splenomegalia (fegato e milza palpabili a 2 cm dall'arco). Gli esami di laboratorio mostravano leucopenia, piastrinopenia, funzionalità epatica nella norma, funzionalità renale lievemente alterata, alterazioni della coagulazione, emogas venoso nella norma. Veniva continuata la terapia antibiotica ad ampio spettro e veniva intrapresa nutrizione parenterale totale. Gli esami immunologici risultavano tutti normali (sottopopolazioni linfocitarie, test al nitroblu di tetrazolio, mitogeni e complementemia), così come il cariotipo. L'aspirato midollare mostrava un quadro di mielodisplasia trilineare a midollo ricco. In seconda giornata il piccolo ha avuto una crisi emolitica, con desaturazione e pallore intenso; una nuova crisi più intensa si verificava il giorno successivo. Le condizioni cliniche erano gravi, tali da richiedere un supporto ventilatorio e cardiocircolatorio; compariva un quadro di ipertensione arteriosa e si assisteva a un progressivo deterioramento della funzionalità renale e dei valori della coagulazione che portavano alla diagnosi di sindrome uremico-emolitica (SEU), in prima ipotesi secondaria a uno stato settico. In settima giornata, in seguito alla comparsa di grave acidosis metabolica, venivano eseguiti aminoacidemia, aminoaciduria e omocistinemia. Nei giorni successivi si assisteva a un rapido peggioramento del quadro clinico con comparsa di importante contrazione della diuresi con edemi generalizzati. Nonostante il tentativo di dialisi peritoneale, dopo qualche giorno il bambino è deceduto. I risultati degli ultimi accertamenti eseguiti hanno permesso di porre la diagnosi di metilmalonicoaciduria con omocistinuria da deficit del metabolismo intracellulare della vitamina B12. Le analisi genetiche effettuate consentivano di escludere una SEU da deficit del fattore H.

Discussione - La metilmalonicoaciduria con omocistinuria è una malattia metabolica dovuta a un difetto congenito del metabolismo intracellulare della vitamina B12. Nella forma legata al difetto della cobalamina C (90% dei casi) si ha un'alterata sintesi endogena di entrambi i coenzimi attivi derivati dalla vitamina B12: l'adenosilcobalamina (ADOcbl) e la metilcobalamina (Mecbl). La prima catalizza la isomerizzazione della metilmalonico-CoA in succinil-CoA, la seconda è essenziale per la metilazione dell'omocisteina in metionina. Dal punto di vista clinico si distinguono una forma precoce (<3 mesi) e una forma a esordio più tardivo (entro 10 anni, anche se sono stati segnalati casi con esordio in età adulta). Nella maggior parte dei casi si verifica un deterioramento multisistemico rapidamente progressivo, preceduto da difficoltà nell'alimentazione, ipotonia e letargia. Si possono associare alterazioni ematologiche che variano dalla pancitopenia severa a un'anemia megaloblastica, e si verifica compromissione della funzionalità renale dovuta a SEU.

Poco si conosce ancora sul trattamento di questa patologia: con la somministrazione parenterale di dosi farmacologiche di idrossicobalamina (fino ad 1 mg/die) si osserva in molti pazienti una riduzione nella concentrazione plasmatica e urinaria di acido metilmalonico sia dei livelli di omocisteina totale. Altri trattamenti sono ancora sperimentali, la prognosi rimane ancora sfavorevole per i pazienti a esordio precoce.

Le **pagine verdi** riportano in breve le ricerche e i casi contributivi che compaiono in formato full-text sulle **pagine elettroniche** della rivista (accesso libero al seguente sito: www.medicoebambino.com).

Su questo numero: due approfondimenti sul "reflusso vescico-ureterale" e sulle "malattie mitocondriali" nella rubrica il "Punto su..."; una ricca documentazione iconografica sugli emangiomi nella rubrica "Pediatria per immagini". La seconda parte della "emofilia" è riportata nella rubrica "Pediatria per l'Ospedale". Un invito a cimentarsi con il quiz di patologia infettiva e respiratoria, a cura del professor Panizon.