

# Coma e insufficienza epatica

MASSIMILIANO DON<sup>1</sup>, FEDERICO MARCHETTI<sup>2</sup>, PATRIZIA SALIERNO<sup>2</sup>, ANNAMARTINA FRANZIL<sup>2</sup>, MASSIMO MASCHIO<sup>2</sup>, BRUNO SACHER<sup>1</sup>, ALBERTO BURLINA<sup>3</sup>, ALESSANDRO VENTURA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC di Pediatria, PO "Sant'Antonio", San Daniele del Friuli, Udine

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

<sup>3</sup>Genetica Clinica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

*Questo percorso clinico riguarda un evento certamente non comune ma altrettanto certamente possibile dovunque, e carico di responsabilità: un coma vigile, con segni ingravescenti di sofferenza epatica. Un'esercitazione che, in ambito ospedaliero, è assolutamente opportuna; ma nello stesso tempo un evento critico, che anche il pediatra di famiglia deve saper sospettare e affrontare con la dovuta tempestività, e successivamente seguire nel quotidiano, per evitare danni da inappropriata alimentazione.*

## IL CASO

E. è una bambina di 2 anni e 7 mesi, sempre stata in benessere, portata dai genitori alla nostra attenzione per la presenza, da una settimana circa, di comportamento diverso dal solito, caratterizzato da minor reattività, sonno disturbato da pianto, contrazione dell'alimentazione con due episodi di vomito all'assunzione di latte e, soprattutto, tendenza alla sonnolenza e deambulazione irregolare, barcollante.

Diuresi contratta, alvo alterno. All'asilo-nido è stata in braccio tutto il tempo. Quindici giorni prima aveva presentato un episodio febbrile auto-limitato (24 ore).

Anamnesi negativa per assunzione di sostanze tossiche; un morso di zecca, rimossa in PS, all'inguine destro circa tre mesi prima, non seguito dalla comparsa di eritema migrante nei 40 giorni successivi.

La bambina appare rosea, tranquilla, orientata, sebbene lievemente sonnolenta. Si lascia visitare: l'obiettività cardio-respiratoria risulta negativa, l'addome è trattabile con ipocondri nei limiti, l'otoscopia è negativa. Labbra asciutte.

I primi esami dimostrano: emocromo normale (globuli bianchi 12.200;

## COMA AND LIVER INSUFFICIENCY

(*Medico e Bambino* 2008;27:671-677)

### Key words

Coma, Hyperammonemia, Urea-cycle disorders, Ornithine transcarbamylase deficiency, Phenylacetate, Benzoate

### Summary

The work describes the case of a two-and-half-year-old girl who showed a clinical picture of neurologic impairment together with laboratory signs of liver insufficiency coupled with hyperammonemia. Some comments on this clinical case and how the diagnosis of ornithine transcarbamylase deficiency was reached are reported. The aim was to deepen the aetiology and the methodological approach to the pediatric non-traumatic coma and to summarize the urea cycle disorders (UCD) that are the most common inborn errors of metabolism causing hyperammonemia, also in the light of the novelties regarding the improvement of survival after its medical treatment. An enzymatic defect of this metabolic pathway results in the accumulation of serum ammonia and glutamate that are responsible of the symptoms, which range from mild cognitive deficit to deep coma and may vary in severity from fatal neonatal hyperammonemia to asymptomatic adults. The conservative treatment consists of protein-restricted diet and alternative pathway medications, such sodium benzoate and sodium phenylacetate. In case of failure, dialysis and liver transplantation are the other possible choices. Indications on and problems arising from the latter invasive option are discussed, too.

Hb 14,2 g/dl; MCV 83; plt 549.000); PCR 0,01 mg/dl; elettroliti sierici nella norma; glicemia 97 mg/dl; transaminasi mosse (TGO 65 UI/l, TGP 107 UI/l); LDH 527; esame urine con corpi chetonici 3+; PS 1025; pH 7,5, per il resto negativo.

Nel corso successivo dell'osservazione si assiste a una progressiva accentuazione della sintomatologia neu-

rologica con passaggio da sonnolenza a sopore, senza altri segni neurologici o di lato.

*Ci troviamo dunque di fronte a un quadro di coma vigile con transaminasi mosse e chetonuria. Si deve decidere con urgenza il da farsi per evitare una progressione del danno sia epatico che cerebrale e nello stesso tempo si deve im-*

**Box 1 - APPROCCIO AL COMA NON-TRAUMATOLOGICO NEL BAMBINO**

La maggiore difficoltà che si trova nell'approccio al bambino precedentemente sano con alterazione dello stato di coscienza sta nella necessità di capire rapidamente e con precisione il livello di gravità e l'eziologia del problema in quanto, di fronte ad una patologia organica (*primary injury*), tanto prima si interviene, tanto minori saranno i rischi di danno cerebrale irreversibile (*secondary injury*). Uno schema semplice e metodico dovrebbe almeno aiutare a fornire un orientamento tra quelle che sono le principali cause di coma pediatrico su base non traumatica: ipossia-ischemia (annegamento, inalazione di gas, ostruzione delle vie aeree, shock, elettrocuzione), gravi infezioni del SNC, encefalopatie metaboliche-tossiche (difetti congeniti del metabolismo → iperammoniemia, ipoglicemia, acidosi; insufficienza epatica → iperammoniemia; ingestione di farmaci o tossici tipo anticomiziali o etanolo), chetoacidosi diabetica, stato di male epilettico, ipertensione endocranica (emorragia endocranica, idrocefalo, tumori, ascessi, gravi infezioni del SNC, patologie metaboliche), erniazione del contenuto intracranico, lesioni sottotentoriali<sup>2</sup>.

Nella definizione di coma, che è una profonda, persistente, patologica abolizione dello stato di coscienza, a occhi chiusi, dovuta a una disfunzione della sostanza reticolare ascendente per lesione del tronco encefalico o di entrambi gli emisferi cerebrali<sup>3</sup> sono presenti tutti gli elementi alla base della "Glasgow Coma Scale (GCS) modified for children" che, come prima cosa, deve essere utilizzata per valutare il livello di coscienza, quantificando la risposta oculare, verbale e motoria a opportuni stimoli.

Prima di procedere ad anamnesi ed esame obiettivo, che aiutano soprattutto a fornire indicazioni sull'esordio dei sintomi (acuto come in caso di intossicazione, emorragia cerebrale, trauma cranico ecc., o più graduale, come in caso di lesioni occupanti spazio, encefalopatie metaboliche ecc.) e sull'obiettività neurologica (dimensioni e reattività pupillare, fundus oculi, risposta motoria, tono muscolare, riflessi periferici, alterazioni del respiro, segni meningei), bisogna attuare il classico ABC della rianimazione, valutare i parametri vitali, eventualmente stabilizzare ventilazione e perfusione e correggere le alterazioni metaboliche significative, come l'ipoglicemia e la perdita di elettroliti. A tale proposito, la fluidoterapia dovrebbe rimpiazzare lentamente tali perdite, ricordandosi che soluzioni ipo-osmolari, come la glucosata pura al 5-10%, sono controindicate per il rischio di edema cerebrale. Nel bambino sonnolento (GCS ≥ 12) ma stabilizzato, una singola dose di mannitolo al 20% (0,25-0,5 g/kg) spesso si associa a un rapido miglioramento dello stato di coscienza. Attenzione, però, all'emorragia intracranica (facendo propendere per una TAC cerebrale) e all'insufficienza renale (per cui il mannitolo sarebbe controindicato<sup>4</sup>). Le convulsioni devono essere prontamente trattate, poiché possono aumentare la pressione endocranica, peggiorare un'erniazione cerebrale e causare un danno cerebrale secondario (*secondary injury*), su base ischemica o citotossica. Farmaci di prima scelta sono le benzodiazepine (lorazepam, diazepam); in alternativa si possono usare la fenitoina, l'acido valproico, il fenobarbital e il propofol<sup>2,4</sup>.

*Quali esami di laboratorio chiedere all'inizio?* Sempre glicemia (subito da dextrostix, poi da confermare con prelievo venoso), natriemia, azotemia, transaminasi, ammoniemia, emogasanalisi, emocromo completo, emocoltura, esame tossicologico delle urine e, nei casi non chiari, anche esame della goccia spessa per *Plasmodium falciparum* (fondamentale l'anamnesi), sierologia virale e per *Mycoplasma*, coprocultura, oltre che un campione di plasma e urine in acuzie da conservare per eventuali determinazioni successive<sup>4</sup>.

*Che ruolo hanno gli esami strumentali e quelli più invasivi?* Se il bambino è incosciente, apiretico o presenta segni neurologici focali, l'esame migliore è la TAC cerebrale, senza mezzo di contrasto, piuttosto che la rachicentesi, vista la maggiore probabilità di emorragia cerebrale, stroke ischemico, idrocefalo o tumore endocranico ed è un esame altrettanto valido, assieme al fundus oculi, e migliore dell'ecografia transfontanella, nel sospetto di *shaken baby syndrome*. Necessaria l'immediata ventilazione per il trasferimento in un'Unità di Terapia Intensiva pediatrica con accesso alla Neurochirurgia di fronte a un bambino apiretico profondamente comatoso. Al contrario, se il bambino è febbrile, senza segni clinici e strumentali di ipertensione endocranica, è fondamentale fare la rachicentesi, per l'analisi chimico-fisica, microbiologica e cellulare del liquor. Si consiglia, inoltre, anche l'avvio di una cefalosporina di III generazione, associata all'aciclovir per la copertura di una possibile infezione<sup>4</sup>.

postare un iter diagnostico ragionevole e tempestivo.

Vi proponiamo: a) di immaginare una scaletta di indagini e interventi di pri-

ma battuta per fronteggiare un coma fino a questo momento poco caratterizzato sul piano della chimica-clinica; b) di avanzare comunque alcune (tre?) ipo-

tesi diagnostiche sulle quali orientare i primi accertamenti; c) di indicare gli esami più urgenti e più dirimenti.

*NB. Per quanto riguarda specificamente il punto a), potete trovare puntuale riferimento nel Box 1.*

Le ipotesi possibili ci sono sembrate: **a)** un'infezione virale invasiva con interessamento concomitante epatico ed encefalico; **b)** un'insufficienza epatica primaria (infettiva? autoimmune?) con coma secondario; **c)** una malattia metabolica con interessamento epatico e neurologico secondari.

Ci siamo occupati prima di tutto di ottenere delle immagini dirette e urgenti dei due organi interessati: una TAC cerebrale e una ecografia epatica (quest'ultima ripetuta a brevi intervalli). Entrambi gli esami sono stati negativi.

Subito dopo la TAC abbiamo effettuato una rachicentesi in sedazione, anche questa del tutto negativa.

Abbiamo in ogni modo deciso per una copertura antibatterica (ceftriaxone) e antivirale (aciclovir).

In seconda giornata di ricovero, essendosi accentuata la sintomatologia neurologica ed essendoci trovati di fronte a una franca iperammoniemia (154 µg/dl) e a un peggioramento dei segni umorali di citolisi epatica (TGO 65 → 59 UI/l, TGP 107 → 99 UI/l), ci siamo orientati verso una sindrome Reye-like e somministriamo una dose di mannitolo al 18% (dose da 0,5 g/kg) per contrastare una probabile condizione di edema cerebrale.

Nelle ore successive il quadro neurologico sembra migliorare; la piccola parla, anche se con una marcata balbuzie (peraltro già segnalata in precedenza). Nello stesso tempo si assiste a una normalizzazione della ammoniemia (154 µg/dl → 42 µg/dl), mentre si fanno più netti i segni di citolisi epatica (TGO fino a 474 UI/l; TGP fino a 422 UI/l).

Si riscontra anche un modesto allungamento stabile delle prove emogeniche (INR 2,06 → ... → 1,51; PTT 37,9 → ... → 38,8 sec; fibrinogeno 182 → ... → 180 mg/dl; antitrombina III 66 → ... → 74%).

Glicemia, indici di sintesi epatica e

colestasi, albumina, CPK, emogasanalisi, tutti nei limiti di norma.

*Ci troviamo dunque di fronte a un quadro di insufficienza epatica con iperammoniemia senza acidosi né ipoglicemia, peraltro in regressione, in presenza di una sintomatologia neurologica fluttuante.*

*A questo punto l'elemento che sembra più significativo e di non immediata spiegazione è la dissociazione tra l'andamento della ammoniemia, inizialmente elevata, poi in rapida normalizzazione, e l'evoluzione dei segni di citolisi epatica, nettamente e rapidamente peggiorati.*

*Volete rivedere le vostre ipotesi diagnostiche e orientare di conseguenza gli esami di laboratorio e la gestione del malato?*

Valorizzando il dato dell'iperammoniemia senza acidosi, le ipotesi diagnostiche possibili, a nostro avviso, erano:

- un'alterazione del ciclo dell'urea, in particolare il deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC), che tra tutte è la causa più comune: un difetto X-linked, molto più grave nei maschi che nelle femmine, che possono presentare quadri molto diversi di espressione clinica (da nulli a severi);
- un'intolleranza alle proteine con lisinuria, raro disordine metabolico simile al deficit di OTC e che, come questo, presenta un aumento dell'acido orotico urinario (ma che si accompagna anche a un aumento della lisinuria, argininuria, orotocuria, e che inoltre mostra marcati segni di intolleranza all'assunzione di proteine, con rifiuto del cibo e vomito);
- un'aminoacidopatia;
- una mitocondriopatia.

Per escludere, o diagnosticare, una di queste condizioni, abbiamo provveduto a richiedere: **a)** un dosaggio dell'acido orotico urinario (che peraltro è aumentato solo in fase acuta); **b)** un profilo degli aminoacidi plasmatici e urinari; **c)** una lattacidemia e uno studio della catena mitocondriale nel sangue.

Tutti questi esami sono risultati negativi, eccetto che per il dosaggio del-

l'acido orotico urinario che alla fine è risultato significativamente sopra la norma, confermando la diagnosi più probabile di deficit di OTC (26,27 mmol/mol; VN: 0,02-3,6 mmol/mol).

Valorizzando, invece, il quadro epatopatico, non si poteva prescindere dal considerare tra le ipotesi eziologiche:

- una epatite, virale o autoimmune;
- un'improbabile malattia di Wilson con esordio neurologico, molto rara a questa età;
- un deficit di beta-ossidazione (ma mancava l'ipoglicemia);
- un difetto di glicosilazione.

È stata richiesta, in considerazione di quanto sopra: **a)** una ricerca sierologica estesa per virus epatotropi; **b)** un dosaggio degli anticorpi ANA, ASMA e LKM; **c)** un dosaggio della cupremia e della ceruloplasmina; **d)** un dosaggio della transferrina desialata.

Tutti questi esami sono risultati normali, eccetto che per una positività del IgM per parvovirus B19.

Nell'attesa degli esami, e in presenza di una ipertransamminasemia minacciosa, era comunque necessario intervenire. Considerando come altamente probabile il difetto di OTC, abbiamo iniziato una dieta ipoproteica. La piccola è stata trasferita al Centro regionale di riferimento.

Le transaminasi sono diminuite nel giro di pochi giorni fino quasi alla normalità, assieme alla normalizzazione dei parametri emocoagulativi. L'ammoniemia si manteneva ai limiti alti della norma (81 mg/dl).

Nonostante non fosse possibile dimostrare nell'immediato che il calo delle transaminasi dipendesse dalla dieta, si è comunque ritenuto opportuno continuare il regime dietetico ipoproteico fino all'esito delle indagini che, tra l'altro, avrebbero potuto non essere dirimenti, vista la loro mancata esecuzione nel pieno dell'acuzie.

Alla fine il valore di acido orotico urinario è risultato significativamente sopra la norma (26,27 mmol/mol; VN: 0,02-3,6 mmol/mol), rafforzando ancora di più il sospetto diagnostico e ren-

dendo doveroso un approfondimento con test da carico all'allopurinolo, allo scopo di slatentizzare l'eventuale difetto enzimatico.

Tale test è stato eseguito in benessere, dopo due mesi, periodo durante il quale la bambina non ha manifestato alcun problema, continuando a seguire una dieta ipoproteica (essenzialmente povera di carne e pesce) e a evitare il digiuno, con i conseguenti fenomeni di neoglucogenesi che passano attraverso un catabolismo proteico, soprattutto in concomitanza di eventuali episodi infettivi. Il test da stimolo con allopurinolo è risultato positivo (218,6  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ; VN: 2,1-39,0  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ; normale il valore basale prima del carico pari a 4,5  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ; VN 0,3-6,9  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ), confermato anche dalle determinazioni eseguite presso il Centro di riferimento per le malattie metaboliche, quindi ai genitori è stata formalizzata la diagnosi di deficit di OTC e sono state ripetute le indicazioni appena riferite.

*A questo punto conviene fermarsi e leggere il Box 2, per un approfondimento sull'iperammoniemia e le sue cause.*

A distanza di 7 mesi dal primo ricovero, e di 5 mesi dalla diagnosi di deficit di OTC, la bambina, che nel frattempo è sempre stata bene ed è cresciuta di 1,3 kg in dieta ipoproteica, torna alla nostra attenzione perché da 2-3 giorni è meno reattiva del solito, ha presentato 3 episodi di vomito, accompagnati da saltuario dolore addominale crampiforme.

Due dati anamnestici potevano orientare diversamente la diagnosi: il primo consisteva nella segnalazione di un lieve disturbo intestinale in alcuni familiari, che poteva suggerire, nella piccola, una gastroenterite da calcivirus; il secondo, più preoccupante, consisteva nel fatto che la bambina, poco tempo prima, era stata invitata a una festa di compleanno dove aveva assunto anche alimenti francamente proteici (wurstel).

Le condizioni generali sono buone; la piccola non appare sofferente, è in decubito libero, apiretica, normoreattiva, tanto da opporsi all'incannula-

**Box 2 - DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA (DCU), IPERAMMONIEMIA E DEFICIT DI ORNITINA TRANSCARBAMILASI (OTC)**

Il catabolismo degli aminoacidi conduce alla produzione di ammonio libero, altamente tossico per il SNC, che fisiologicamente è convertito in urea, a livello epatico, attraverso il cosiddetto ciclo di Krebs o dell'urea. L'urea così ottenuta viene poi eliminata con le urine. Il difetto quali-quantitativo di uno dei sei enzimi alla base del ciclo stesso (Figura 1), caratterizzato da una prevalenza complessiva di 1 su 20.000-30.000 nati vivi, non è l'unico responsabile dell'iperammoniemia, ma bisogna considerare anche le acidemie organiche, l'intolleranza alle proteine con lisinuria, la sindrome iperammoniemia-iperornitinemia-omocitrullinemia (sindrome HHH), l'iperammoniemia transitoria neonatale, l'iperinsulinemia congenita con iperammoniemia, disturbi della funzione epatica (epatite neonatale, galattosemia, deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina, tirosinemia di tipo I, difetti della catena respiratoria, difetti della sintesi di acidi biliari) e aumento dell'attività muscolare (respirazione assistita, distress respiratorio, stato post-convulsivo)<sup>57</sup>. I DCU rimangono comunque la causa genetica più comune di iperammoniemia infantile e, di questi, il deficit di OTC è il più frequente (1:14.000). La trasmissione genetica di tale difetto è X-linked quindi, nella sua espressione più grave, interessa solo i maschi; tuttavia forme più lievi con andamento ricorrente, scatenate da infezioni o da una dieta iperproteica, possono verificarsi nel sesso femminile.

Clinicamente parlando, un paziente con DCU può presentarsi, a qualsiasi età, con un'encefalopatia iperammoniemica acuta molto pericolosa, visto il serio rischio di edema cerebrale in caso di mancata diagnosi<sup>5</sup>. Nel periodo neonatale, in modo caratteristico la sintomatologia non è mai presente alla nascita, ma si manifesta a 24-48 ore di vita circa, dopo l'avvio della dieta proteica, con rifiuto dell'alimentazione, vomito, tachipnea, convulsioni, sonnolenza, letargia, coma, emorragia endocranica. All'esame obiettivo si possono riscontrare epatomegalia, instabilità della temperatura, scomparsa dei riflessi, segni neurologici di coma. Nel lattante e nel bambino più grande tipici sono la scarsa crescita, vomito e sintomi neurologici, anche episodici, quali atassia, sonnolenza, confusione, agitazione, aggressività, convulsioni<sup>6,7</sup>.

La diagnosi si fa con un elevato indice di sospetto che guida l'anamnesi e l'esame obiettivo e ricordandosi sempre di richiedere l'ammoniemia (VN <35-80  $\mu$ mol/l; neonato <110  $\mu$ mol/l) e l'emogasanalisi in tutti quei bambini le cui manifestazioni cliniche non possono essere spiegate semplicemente con un'infezione e in caso di encefalopatia di n.d.d., a prescindere dall'età. Altri esami saranno emocromo, elettroliti, glicemia, profilo epatico e renale, prove emogeniche, lattato, aminoacidi nel plasma e nelle urine, acidi organici e acido orotico nelle urine. L'intervallo di tempo tra l'insorgenza dei sintomi e il danno cerebrale irreversibile è breve, per cui tali esami dovranno essere richiesti urgentemente. Nei DCU si possono trovare transaminasi elevate e PTT ridotto. Nel deficit di OTC l'ammoniemia sarà elevata, ma l'emogasanalisi e gli aminoacidi plasmatici risulteranno normali, a parte gli elevati livelli di glutamina, acido aspartico e alanina che stanno a monte della catena del ciclo dell'urea. Un approccio schematico, derivato dal Nelson, alla diagnosi differenziale dell'iperammoniemia in età pediatrica è riassunto in Figura 2<sup>6,7</sup>.

Gli obiettivi del trattamento sono quelli di eliminare prontamente l'ammonio in eccesso, facilitare il ciclo dell'urea integrando l'arginina e fornire calorie e aminoacidi essenziali allo scopo di interrompere il catabolismo proteico<sup>5,7</sup>. Fino al 1979 quello che si faceva erano le exanguino-trasfusioni e la dialisi peritoneale, oggi usate solo in caso di fallimento della terapia medica. Dopo tale data, anno in cui Crusilow e coll.<sup>8</sup> proposero una via alternativa per la rimozione dell'ammonio, si incominciarono a usare il benzoato (dosi d'attacco e mantenimento: 250 mg/kg) e il fenilacetato (dosi d'attacco e mantenimento: 250 mg/kg) che, combinandosi con gli aminoacidi glicina e glutamina, producono, rispettivamente, N-benzoinglicina (ippurato) e fenilacetilglutamina, che vengono facilmente escreti nelle urine. Utile anche la somministrazione di arginina (dosi d'attacco e mantenimento: 200-600 mg/kg) perché fornisce ornitina e N-acetilglutamato. La dose d'attacco di tali molecole deve essere somministrata in 1-2 ore diluita in 20 ml/kg di glucosata al 10%, mentre la dose di mantenimento va somministrata in 24 ore. Un precoce trattamento con questi composti ha mostrato risultati promettenti<sup>9</sup>. Per evitare il catabolismo proteico bisogna fornire un adeguato quantitativo di calorie (>120 kcal/kg/die), liquidi, elettroliti (con glucosata al 10%) e lipidi per via parenterale (lipidi ev 1 g/kg/die), oltre che minime quantità di proteine sotto forma di aminoacidi essenziali (0,25 g/kg/die) durante le prime 24 ore di terapia. Per limitare la possibile produzione di ammonio da parte della flora batterica intestinale, la somministrazione orale (anche via SNG) di neomicina o lattulosio andrebbe avviata nelle fasi iniziali della terapia. Ottenuto il miglioramento clinico, bisogna mantenere lo stato anabolico, trattare precocemente o, meglio, prevenire le infezioni (vaccini come da raccomandazioni ufficiali), continuare con le formule orali a basso contenuto proteico (0,5-1,0 g/kg/die), evitando fonti azotate presenti nei cibi e, se necessario, proseguire nella rimozione dell'ammonio con sodio benzoato e sodio fenilacetato e nel suo legame a livello intestinale con lattulosio, in caso fornire arginina<sup>6,7</sup>.

Enns e coll.<sup>10</sup> hanno riportato sul *New England* i dati di sopravvivenza di 299 pazienti con DCU (il 55% con deficit di OTC) per un totale di ben 1181 episodi di iperammoniemia acuta, trattati con sodio benzoato e sodio fenilacetato parenterali, in un periodo di 25 anni. La sopravvivenza complessiva era notevolmente aumentata rispetto al passato, attestandosi all'84% (250 su 299 pazienti); il 96% dei pazienti (1142 su 1191) riusciva a sopravvivere all'ospedalizzazione per iperammoniemia. La prognosi era peggiore (tasso di sopravvivenza minore) per i neonati, per i pazienti maschi con un deficit di OTC X-linked, per quelli in coma al momento del ricovero a prescindere dall'età o in caso di picco molto elevato di ammonio sierico (>500  $\mu$ mol/l). Dopo un episodio iperammoniemico l'intelligenza può restare inalterata, sempre che lo stato di coma non duri troppo a lungo e non si accompagni a lesioni cerebrali estese.

mento venoso, senza segni meningei né di disidratazione.

*Cosa fare adesso? Pensare a una banale gastroenterite? Che esami chiedere? Avevamo imparato qualcosa dall'esperienza passata, quindi...*

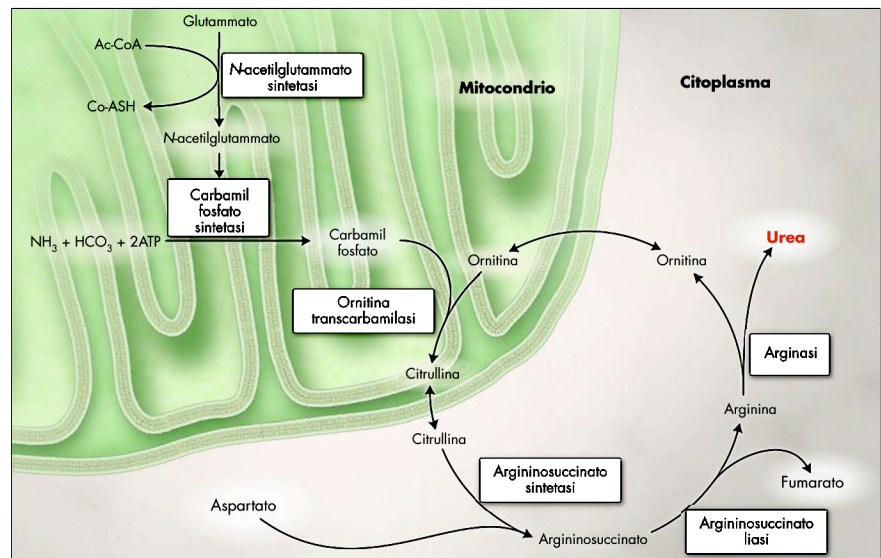
Vista la sua malattia di fondo, decidiamo di trattenere nuovamente la bambina a ricovero e di sottoporla ad alcuni accertamenti, che ci dimostrano che eravamo ritornati al punto di partenza, anzi peggio di prima. Infatti, l'evidenza era quella di un nuovo esordio

di insufficienza epatica caratterizzata, come in precedenza, da ipertransaminasemia (TGO 119 UI/l; TGP 190 UI/l), iperammoniemia (162  $\mu$ g/dl), deficit coagulativo (INR 2,82, PTT 51,5 sec, fibrinogeno 159 mg/dl, antitrombina III 77%), con creatinina (0,37



mg/dl), glicemia (107 mg/dl), proteine totali (6,6 g/dl), albumina (4,1 g/dl), PCR (0,01 mg/dl), emocromo completo ed emogasanalisi venosa (pH 7,45,  $\text{HCO}_3^-$  23,3 mmol), tutti nella norma. Ha pertanto iniziato infusione di soluzione bilanciata pediatrica, corretta con glucosio al 12%, plasma (20 ml/kg) con furosemide ev, antitrombina III (1000 U), rifaximina ogni 12 ore e dieta rigorosamente aproteica. Trasferita un'altra volta al Centro regionale di riferimento, in lieve miglioramento clinico (si segnala modesta epatomegalia), ma con valori di laboratorio ripetuti più volte e sempre alterati (vedi sopra), viene continuata la terapia dell'insufficienza epatica, assistendo però a un netto peggioramento della funzione del fegato (valore massimo raggiunto dalle transaminasi: TGO 6420 UI/l e TGP 4655 UI/l) e della coagulazione. È pertanto avviato anche il trattamento con sodio benzoato per via enterale, in considerazione della sua efficacia nel ridurre i livelli di ammonio e nel migliorare la prognosi a lungo termine (Box 2). La bambina continua ad alimentarsi per via orale, seguendo una dieta completamente aproteica e, poiché l'introito calorico non appare sufficiente (ribadiamo che nel deficit di OTC la dieta deve essere ipercalorica per evitare il catabolismo proteico), si avvia anche un trattamento nutrizionale per via parenterale (pari a circa 50 kcal/kg). Tutto questo determina un progressivo miglioramento clinico (con scomparsa dell'epatomegalia) e una progressiva riduzione dei livelli di ammonio e delle transaminasi. Successivamente si ritorna a una dieta ipoproteica con una quota di proteine permissa pari a 0,75 g/kg nelle 24 ore. Alla dimissione i valori di ammoniemia e coagulazione si sono completamente negativizzati, quasi del tutto quelli delle transaminasi.

Ai genitori è stata raccomandata una stretta adesione alla dieta ipoproteica e sono state fornite le date per il follow-up, nonché raccomandazioni scritte sugli equivalenti proteici degli alimenti, reperibili presso il distretto di appartenenza, precedentemente informato. Ovviamente non sono mancate le istruzioni da seguire in caso di no-



**Figura 1.** Rappresentazione del ciclo dell'urea. Sei enzimi sono coinvolti nella conversione dell'ammonio ( $\text{NH}_3$ ) in urea: N-acetilglutammato (NAG) sintetasi, carbamil-fosfato sintetasi (CPS), ornitina transcarbamilasi, argininosuccinato sintetasi, argininosuccinato liasi e arginasi. L'ammonio è incorporato in un aminoacido ad ogni step enzimatico, rimuovendo ogni volta uno ione omonimo, fino alla formazione dell'urea, cosicché l'iperammoniemia sarà tanto più severa quanto più "alto" è l'enzima coinvolto (a livello mitocondriale, per intenderci), tanto meno grave quanto più "basso" è lo step difettoso (è il caso dei tre enzimi citoplasmatici) (da voce bibliografica 5, modificata).

vità cliniche, tali per cui in presenza di vomito, stanchezza, irritabilità, altro, la bambina deve essere subito valutata per un controllo clinico e degli esami di laboratorio e, in caso di recidiva, prontamente avviato il trattamento con sodio benzoato per via endovenosa (alla dose di 250 mg/kg nelle 24 ore), eventualmente associato all'arginina. A tale proposito, il sodio benzoato è stato fornito ai genitori e recapitato anche all'ospedale periferico, cui la piccola potrebbe ritornare.

## DISCUSSIONE

La comparsa, a distanza di circa 6 mesi, di un altro ancora più grave episodio di iperammoniemia con ipertransaminasemia e coagulopatia, ha decisamente cambiato le prospettive di gestione e di cura, rispetto a quanto previsto al momento del primo ricovero. Infatti, il grado di espressività del deficit di OTC nelle bambine è variabile e conta molto la clinica per decidere in merito al programma. Questo caso clinico permette di fare molte considerazioni:

- il secondo episodio si è verificato in un regime di dieta di fatto libera (non ipoproteica), e questo potrebbe lasciare alcune speranze favorevoli per la possibilità che, con un regime dietetico rigoroso, gli episodi acuti non si verificano più, ma sicurezze a riguardo non ce ne sono;
- di sicuro quello che si sa è che due episodi iperammoniemi, di cui il secondo più grave nella sua espressività, rappresentano condizioni di rischio, a testimonianza del livello importante di insufficienza enzimatica;
- l'ulteriore rischio è quello che il deficit di OTC possa determinare, con il passare del tempo, un danno neurologico di cui è responsabile l'aumento del glutammato. È stato per tale motivo inviato al Centro di riferimento per le malattie metaboliche un campione di siero in crisi e due in benessere per il suo dosaggio per cui, in caso di suo aumento, è necessario prendere in considerazione la possibilità di un trattamento cronico con sodio benzoato;
- dell'utilità e modalità di somministrazione di sodio benzoato, sodio fenilacetato e arginina, dovrebbero es-

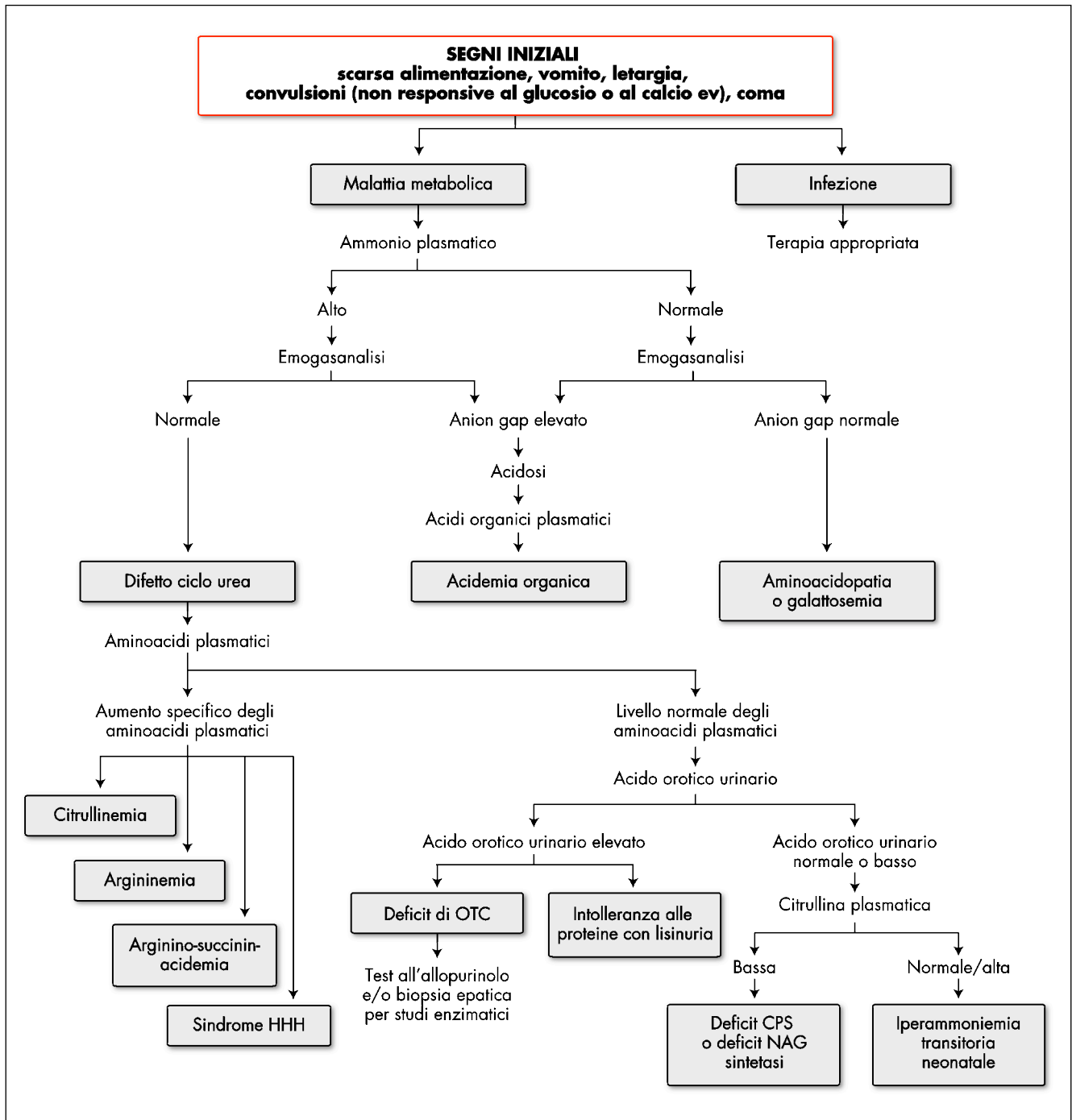


Figura 2. Approccio clinico-laboratoristico al bambino con sospetta malattia metabolica e con difetto del ciclo dell'urea (da voci bibliografiche 6 e 11, a cui si rimanda per approfondimento, modificata).

sero informati e ben consapevoli non solo la famiglia e il Centro di III livello, ma anche il pediatra di famiglia e l'ospedale di riferimento, dove il bambino potrebbe essere condotto per un'acuzie<sup>12</sup>;

• un'opzione non facile da prendere in considerazione, a lungo discussa con i genitori, è quella del trapianto di fegato che è, di fatto, una cura definitiva della malattia. Questo intervento trova indicazione nei soggetti con deficit

più grave, come quelli con difetti degli enzimi mitocondriali del ciclo dell'urea (Figura 1), oppure in pazienti maschi con deficit di OTC, ma anche in caso di encefalopatia iperammoniemica ricorrente e refrattaria, prima che

**MESSAGGI CHIAVE**

□ Di fronte a una encefalopatia di origine non determinata ricordarsi di eseguire, sempre e urgentemente, a prescindere dall'età del paziente, esami di laboratorio inclusivi di emogasanalisi e ammoniemia, da approfondire in caso di loro alterazione.

□ È necessario conoscere i farmaci utili per la rimozione dell'ammonio plasmatico (sodio benzoato e sodio fenilacetato), le modalità di somministrazione e il loro dosaggio, e averli a portata di mano anche nell'ospedale di riferimento.

□ La fase acuta dell'iperammoniemia si supera non solo con i farmaci, ma anche con un basso apporto proteico (meglio sotto forma di aminoacidi essenziali) e fornendo un adeguato supporto energetico (glucosio e lipidi ev), allo scopo di interrompere il catabolismo proteico.

□ La terapia a lungo termine prevede una dieta rigorosamente ipoproteica e, in caso, la somministrazione cronica di sodio benzoato, sodio fenilacetato e arginina per mantenere nei limiti di norma l'ammoniemia plasmatica, che deve essere periodicamente controllata.

□ Nei casi gravi, di difficile controllo con la terapia conservativa e nei casi di encefalopatia iperammonemica ricorrente e refrattaria, le opzioni terapeutiche sono la dialisi (ematica e peritoneale) e il trapianto di fegato.

□ Fare attenzione alle cause scatenanti una riacutizzazione, in particolare trattare precocemente le infezioni e, se necessario, avviare anche una copertura antibiotica; la prevenzione infettiva può essere perseguita anche con le vaccinazioni, secondo le raccomandazioni ufficiali.

uno di tali episodi determini un danno cerebrale irreversibile<sup>12</sup>. Peraltro, i pazienti con gravi DCU sono quelli che vengono sottoposti a uno stretto follow-up, quelli per cui una idonea terapia farmacologica e la restrizione proteica spesso non risultano molto efficaci, sono sempre accompagnati dalla

paura di andare incontro a un deterioramento neurologico progressivo e sviluppare crisi metaboliche fatali, inducibili anche da banali stress infettivi. Secondo alcuni Autori giapponesi il trapianto di fegato, che potrebbe essere indicato anche per questo tipo di pazienti, in cui solamente ripetute ospedalizzazioni e/o l'emodialisi/dialisi peritoneale sono in grado di tenere sotto controllo l'ammoniemia, in un solo colpo riuscirebbe a eliminare completamente l'iperammoniemia e a liberare il soggetto dalle pesanti restrizioni dietetiche e dalla terapia farmacologica, garantendo non solo una sopravvivenza post-trapianto del 90% a 5 anni (maggiore rispetto al trapianto per altre patologie), ma anche una qualità di vita soddisfacente<sup>13</sup>. Da non sottovalutare poi il rischio che si corre, di fronte a bambini con DCU sottoposti a diete ipoproteiche restrittive e continuative, di andare incontro a un ritardo di crescita, che ha un'influenza negativa sull'outcome del trapianto stesso<sup>14</sup>.

**CONCLUSIONI**

Con questo caso clinico abbiamo imparato che i DCU sono malattie rare, di questi il deficit di OTC è il più frequente, non sono poi così immediati da diagnosticare, però bisogna pensarci, perché sono potenzialmente pericolosi e gli accertamenti devono essere richiesti in fretta. In particolare, il deterioramento neurologico acuto a qualsiasi età, accoppiato all'elevazione dell'ammoniemia, sono le due importanti spie cliniche e di laboratorio. L'iperammoniemia acuta, anche solo di fronte a un fondato sospetto causale, va trattata subito e vigorosamente. La novità della letteratura degli ultimi mesi è stata l'inequivocabile dimostrazione che il pronto riconoscimento dei DCU e la conseguente rapida eliminazione dell'ammonio in eccesso (con sodio benzoato e sodio fenilacetato), assieme all'inibizione del catabolismo proteico, sono efficaci nel ridurre l'ammoniemia e aumentare la sopravvivenza rispetto al passato. La terapia di un tempo, co-

me la dialisi, ormai è il *second step* e va quindi utilizzata in caso di iperammoniemia non responsiva alla terapia farmacologica. Il trapianto di fegato rimane l'ultima ratio, peraltro curativa.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Massimiliano Don

e-mail: [max.don@libero.it](mailto:max.don@libero.it)

**Bibliografia**

1. Pisaturo C, Brera F, Barisione M. Coma neurologico in pediatria. *Pediatria d'urgenza*. Masson, 2005:55-62.
2. Di Carlo JV, Frankel LR. Neurologic stabilization. In: Nelson 17<sup>th</sup> edition, pg. 308-12.
3. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state: Second of two parts. *N Engl J Med* 1994;330:1572-9.
4. Kirkham FJ. Non-traumatic coma in children. *Arch Dis Child* 2001;85:303-12.
5. Shih VE. Alternative-pathway therapy for hyperammonemia. *N Engl J Med* 2007;356:2321-22.
6. Rezvani I. Urea cycle and hyperammonemia (Arginine, Citrulline, Ornithine). In: Nelson 17<sup>th</sup> edition, pg. 424-9.
7. Zschocke J, Hoffmann GF. Disturbi da detossificazione dell'ammonio: difetti del ciclo dell'urea. In: Burlina A. (Ed it a cur di). *Vademecum metabolico. Manuale pediatrico di malattie metaboliche ereditarie*. Edizioni Medico Scientifiche, pg. 57-62.
8. Brusilow SW, Valle DL, Batshaw M. New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. *Lancet* 1979;2:452-4.
9. Brusilow S, Tinker J, Batshaw ML. Amino acid acylation: a mechanism of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. *Science* 1980;207:659-61.
10. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007;356:2282-92.
11. Rezvani I. An approach to inborn errors of metabolism. In: Nelson 17<sup>th</sup> edition, pg. 397-8.
12. Ventura A. La pagina gialla. Rare, difficili, ma da riconoscere in tempo. *Medico e Bambino* 2007;26:417-8.
13. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide english literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 2005;11:1332-42.
14. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl* 2004;10:S23-S30.