

Uno screening traditore

ISABELLA GIUSEPPIN

Pediatria e Patologia Neonatale, San Donà di Piave (Venezia)

Arthur nasce a 39 settimane di gestazione. Peso alla nascita 3,280 Kg. A quattro giorni di vita per iperbilirubinemia (BT: 16,9 mg/dl) esegue ciclo di 24 ore di fototerapia. Dimesso dal nido al 7° giorno, con iniziale ripresa ponderale, torna il giorno seguente per controllo del peso e della BT, con riscontro di un nuovo innalzamento (da 13 a 16,5 mg/dl), in presenza di calo ponderale (-80 g), e ipotonia. Viene riferita ipogalattia materna.

Viene perciò ricoverato, posto in infusione con soluzione idroelettrolitica bilanciata e inizia nuovamente fototerapia per 48 ore.

Ai primi esami si è riscontrata un'ipertransaminasemia (AST 431--> 173--> 214--> 94--> 54 U/L, ALT 96--> 108--> 45--> 37 U/L, con GGT normali e ammonio normale). Nella sede dei prelievi si rendono evidenti degli ematomi e le sedi del prelievo arterioso continuavano a sanguinare a distanza di giorni dal prelievo stesso. Vi era ematuria con feci sempre normopigmentate. Le ecografie cerebrali ripetute negavano la presenza di emorragie. Lo studio della coagulazione mostrava una forte alterazione della stessa (PT 13% 50 sec - PTT 103 sec), un'ipoprotidemia (proteine tot 5,4 g/dl). Vista la malattia emorragica e l'alterazione della coagulazione abbiamo incannulato la vena ombelicale e avviato doppia terapia antibiotica, eseguite tre dosi di vitamina K parenterale e tre infusioni di plasma, senza assistere a variazioni della coagulazione.

Anche il dosaggio dei fattori della coagulazione è risultato nettamente alterato, EGA, glicemia, acido lattico, funzionalità renale nella norma.

Durante la degenza si assiste a una progressiva anemizzazione (Hb 20,6 g/dl--> 12,6 g/dl), si riscontra una neutropenia relativa (Gb 5500 neutri 1160) e una piastrinopenia (277.000--> 124.000--> 58.000). Gli indici di flogosi sono sempre negativi. L'urinocoltura è risultata positiva per Escherichia coli (con carica di 10.000, ma avevamo avviato la terapia antibiotica).

Durante la degenza ricomincia ad alimentarsi con quantità crescenti di latte misto al biberon (da 50 cc/Kg/die a 130 cc/Kg/die) e l'incremento ponderale ha ripreso ad essere costante 20 gr/die, anche se persisteva una discreta ipotonia.

Riassumendo eravamo di fronte ad un lattante di 12 giorni con insufficienza epatica precoce con diatesi emorragica, ipotonia, urinocoltura positiva per *E. coli*... i conti non tornavano.

Si trattava di una patologia grave, rapidamente evolutiva a esordio neonatale. Quali sono le cause di insufficienza epatica fulminante in età pediatrica?

Escluse le cause infettive di epatopatia neonatale, l'anamnesi e la rapida evoluzione clinica orientarono il sospetto verso un disordine metabolico.

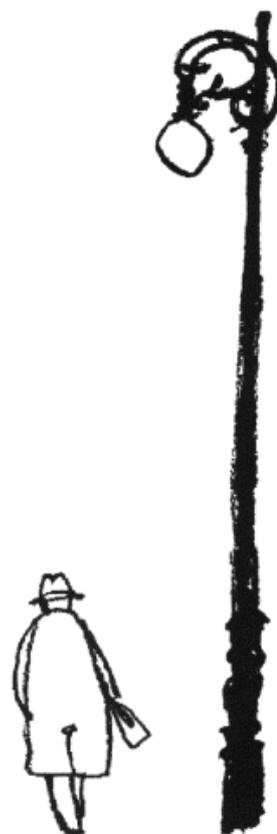
Potevamo escludere con l'anamnesi l'**emocromatosi neonatale**: non era pretermine, non vi era stata sofferenza fetale né IUGR, né insufficienza multiorgano, né oligoidramnios, né esordio con ittero associato a edemi e ascite.

Per escludere il **difetto di alfa1 antitripsina** (che nel 20% dei casi esordisce come colestasi neonatale ingravescente), abbiamo eseguito il dosaggio della stessa (che poi risulterà molto elevata 12.192 ug/l vn 0-7 ug/l, verosimilmente per il danno epatico).

Per escludere un **morbo di Wilson**, improbabile perché in genere si manifesta in bambini d'età inferiore ai 6 anni, gli esami erano poco significativi (ceruloplasmina 0,15 g/l vn 0,22-0,58 g/l cupremia 35 mcg/dl vn 65-165), visita oculistica negativa.

L'**atresia delle vie biliari** poteva essere esclusa per l'assenza dell'ipocolia acolia fecale, per l'assenza di iperbilirubinemia diretta elevata e di GGT elevate, per la normalità dell'ecografia epatica.

E se si fosse trattato di un difetto della catena respiratoria quindi una **malattia**



mitocondriale? Questa poteva essere esclusa vista l'assenza di ipoglicemia, di acidosi metabolica e di aumento dell'acido lattico plasmatico (acido lattico/piruvico < 20), anche gli acidi organici urinari ci potevano essere utili (saranno poi negativi = assenza di escrezione di acido lattico e dei metaboliti intermedi del ciclo di Krebs).

Per escludere la **tirosinemia di tipo I** (pur in assenza del tipo coinvolgimento renale e del SNC) dovevamo eseguire il dosaggio degli acidi organici (non eseguibili presso la nostra struttura).

Avremmo dovuto dosare gli amminoacidi plasmatici e urinari, ma anche questi esami dovevano essere fatti altrove e non avremmo avuto risposta immediata.

Per la **galattosemia?** Lo screening era negativo, non vi era cataratta, il galattosio non l'abbiamo dosato e il clinitest su urine non è stat fatto subito, perché avevamo il dato della negatività dello screening... ma risulterà poi positivo! Cosa significa clinitest positivo? Su urine identifica tutte le sostanze riducenti gli zuccheri: vede il galattosio segno di galattosemia, il fruttosio segno di fruttosemia, il 4OHfenilpiruvato segno di tirosinemia di tipo I.

Vista l'ingravescenza dell'epatopatia e per completamento delle indagini metaboliche (amminoacidi urinari e plasmatici, acidi organici urinari) il piccolo è stato trasferito a Padova a 14 giorni di vita. All'arrivo appariva in discrete condizioni generali, anche se gli esami ematici deponavano per umno stato simil settico; infatti era neutropenico, piastrinopenico con indici di flogosi mossi (GB 3290 - neutri 720/mm³, Hb 11,7 g/dl, plt 49.000, PCR 0,7 mg/dl, procalcitonina 2,2 (vn < 0,5 ug/l sepsi >2 ug/l) .

Il dosaggio del galattosio ematico su spot è risultato essere di 225 mg/dl (vn < 5 mg/dl).

Il dosaggio degli aminoacidi urinari mostrerà un'aminoaciduria generalizzata, indice di danno renale tubulare, comune a fruttosemia, galattosemia, mitocondriopatia, tirosinemia. Il dosaggio degli aminoacidi plasmatici sarà invece negativo. La visita oculistica risulterà negativa per cataratta.

A questo punto la storia tipica di insufficienza epatica precocissima, il dosaggio del galattosio estremamente elevato, il clinitest positivo, fanno fare diagnosi di galattosemia classica o di tipo I . Per cui è stata avviato il dosaggio dell'attività enzimatica del GALT negli eritrociti e la genetica.

Indimenticabile perché?

1. Malattia rara (incidenza è di 1/23.000-44.000) esordita con ittero persistente, progressiva malattia epatica velocemente ingravescente con diatesi emorragica severa (ematuria, sanguinamento persistente) .
2. Esempio di malattia rara con screening negativo. Perché? Lo screening non valuta l'attività enzimatica, ma il galattosio e forse lo screening è stato fatto troppo precocemente (tra le 36-48 h di vita) e non aveva assunto ancora abbastanza lattosio.
3. La galattosemia si manifesta entro il 5° giorno di vita con danno epatico nel 89% casi (ittero 74%, epatomegalia 43%, alterazione enzimi epatici 10%, disordini della coagulazione 10%), intolleranza al cibo nel 76% (vomito 47% diarrea 12% scarsa suzione 23%), scarsa crescita nel 29%, letargia 16%, sepsi nel 10%.
4. L'infezione delle vie urinarie e/o la sepsi da *E. coli* (in particolare) non negano la diagnosi di galattosemia, e possono essere presenti nel 10% casi all'esordio.
5. La cataratta non era evidente da subito, come succede nel 10% casi all'esordio.
6. Perché è importante sapere che nonostante la diagnosi precoce è necessario fare uno stretto follow-up clinico di questi pazienti per la cataratta, per i difetti del linguaggio (disprassia verbale), per il ritardo psicomotorio (QI nel range 70-90), per i deficit extrapiramidali (tremori fini motori e problemi di coordinazione-equilibrio) con atassia e per l'insufficienza ovarica prematura nelle donne.
7. Perché bisogna sapere che nonostante una dieta rigorosa a volte ci possono essere lo stesso complicanze a lungo termine a causa della produzione endogena di galattosio, che induce in questi pazienti un'autointossicazione.

Vuoi citare questo contributo?

I. Giuseppin. UNO SCREENING TRADITORE. Medico e Bambino pagine elettroniche 2011; 14(9)
http://www.medicoebambino.com/?id=IND1109_70.html