

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI

ANEMIA MEGALOBLASTICA E ACIDEMIA METILMALONICA

Valentina Moressa, Giada Zanella, Giulia Gortani

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste; IRCCS Materno-Infantile “Burlo Garofolo”, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: valemorex@gmail.com

Anna è una lattante di 2 mesi che giunge alla nostra attenzione per un'anemia grave (Hb 6,5 g/dl) che ha richiesto emotrasfusione, associata a una storia di scarsa crescita.

Nata a termine da parto vaginale, alla nascita presentava un peso adeguato (tra il 10°-25° percentile), una lunghezza tra il 25° e il 50° percentile e la circonferenza cranica tra il 10°-25° percentile. L'indice di Apgar era 8-10.

A un mese di vita Anna comincia a essere inappetente con rifiuto del biberon (in allattamento misto) e la curva di crescita ponderale comincia a deflettere. A un mese e mezzo per tale motivo esegue esami ematici che mostrano anemia e neutropenia (Hb 7,8 g/dl con N 830/mm³, reticolociti 3,4% su GB 74.000/mm³). Nei giorni successivi l'Hb arriva sino a 6,5 g/dl, esegue un'emotrasfusione e viene trasferita presso il nostro Istituto per un approfondimento diagnostico.

All'ingresso la piccola presenta un peso e una lunghezza inferiori al 3° percentile e microcefalia con circonferenza cranica molto al di sotto del 3° percentile. Sono evidenti alcune note dismorfiche del volto (orecchie grandi a impianto basso), una macchia caffelatte in regione poplitea. Regge il capo, non segue lo sguardo. La motricità spontanea è poco armonica e povera, con competenze antigravitarie non adeguate per età. Per valutare la presenza di comorbidità esegue diversi accertamenti: una visita oculistica mette in luce la presenza di una retinopatia bilaterale con distrofia diffusa dell'epitelio pigmentato. I potenziali evocati visivi sono patologici, con risposta di ampiezza ridotta.

La RM del sistema nervoso centrale mostra un ritardo di mielinizzazione e un aumento degli spazi liquorali. L'EEG in veglia e sonno mostra anomalie parossistiche multifocali e un'organizzazione del sonno alterata. Gli esami ematici mostrano un'anemia megaloblastica (Hb 10,8 g/dl, MCV 98 fl, reticolociti 3,4%) senza segni di emolisi.

I folati e la vitamina B12 sono nella norma. L'aspirato midollare presenta progenitori mieloidi in numero normale ma con abbondanti vacuoli intracellulari, eritroblasti normali ma ridotti di numero. Nel sospetto di malattia mitocondriale (in particolare una delezione) eseguiva il dosaggio dell'acido lattico su sangue e liquor risultato nella norma, con emogasanalisi nella norma. È stata valutata la

funzionalità pancreatica, che è risultata nella norma e ha escluso la presenza di tubulopatia. Sono state escluse eventuali cause infettivologiche (sia in epoca post- che prenatale). Nel sospetto di malattia metabolica sono stati dosati gli amminoacidi plasmatici e urinari e gli acidi organici urinari, che hanno mostrato un **aumento dell'acido metilmalonico nelle urine e un aumento dell'omocisteina plasmatica**.

Tali reperti sono compatibili con **acidemia metilmalonica con omocitinuria**, malattia genetica del metabolismo degli amminoacidi conseguente a un deficit del complesso enzimatico mitocondriale responsabile della conversione della vitamina B12 (vitamina indispensabile alla mielopoiesi e al corretto sviluppo del sistema nervoso centrale) nelle forme attive, idrossicobalamina e metilcobalamina. Tale difetto altera la via metabolica di conversione dell'omocistina in metionina, determinando un accumulo nel sangue della prima (sotto forma di omocistina e omocisteina) e una riduzione della seconda, e una ridotta conversione metilmalonil-CoA in succinil-CoA, con conseguente accumulo plasmatico di acido metilmalonico.

Esiste un'ampia variabilità genotipica e fenotipica di presentazione della malattia, che nella forma infantile esordisce tipicamente con scarsa crescita, microcefalia, difficoltà di alimentazione, ipotonia, alterazioni ematologiche, deficit del visus da retinopatia pigmentata, e può portare a regressione neurologica con mielopatia, sindrome uremico-emolitica e complicanze tromboemboliche.

La diagnosi precoce è fondamentale perché permette di avviare una terapia mirata che consiste nella somministrazione quotidiana della forma attiva della cobalamina (vitamina B12) sotto forma di idrossicobalamina per via parenterale (ev, im o sc) e dalla supplementazione con levocarnitina 50 mg/kg/die, acido folinico e betaina (inizialmente 250 mg/kg/die, aumentabile fino a 500 mg/kg/die).

La terapia permette normalmente di correggere le alterazioni metaboliche pur tuttavia non riuscendo a prevenire completamente le complicanze legate alla malattia.

Anna attualmente ha avviato la terapia, ha ripreso a crescere e non ha più necessitato di trasfusioni.