

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Dicembre 2000

numero 10

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Ittero neonatale e malattia di Nieman-Pick tipo C

Cristina Martini

IRCCS Burlo-garofolo. Clinica Pediatrica dell'Università di Trieste

Abstract

Descrizione di un caso di m. di Nieman-Pick tipo C ad esordio neonatale, con ittero a bilirubina mista, aumento delle transaminasi e successiva epatosplenomegalia, ipotonia muscolare, ritardo psicomotorio. Vengono analizzate le cause malformative, funzionali e metaboliche di ittero neonatale e illustrato l'iter diagnostico nel caso preso in esame.

IL CASO

Si tratta di una bambina, nata del peso di 2750 alla 36° settimana (10°-50° centile), della lunghezza di 47 cm (10°-50° centile) e della circonferenza cranica di 34 cm (50°-90° centile). Presenta un ittero che si accentuerà nei giorni seguenti, malgrado la fototerapia (16 mg%ml a 4 gg, con rilevante componente diretta) ma con feci normalmente colorate, accompagnato da un aumento moderato delle transaminasi (ASTx3, ALTx1,5).

Compaino poi splenomegalia e ipotonia muscolare. L'ecografia del fegato esclude dilatazione cistica o diffusa delle vie epatiche; l'urinocultura e la sierologia per rosolia, HSV, CMV, EBV, HBV, HCV, HAV sono negativi.

La biopsia epatica e la biopsia midollare non sono contributive: non sono presenti segni di flogosi né di accumulo, il sistema canalicolare appare senza evidenti alterazioni e senza segni di colestasi.

Gli esami relativi ci permettono di escludere il deficit di alfa-1 antitripsina, l'intolleranza al fruttosio e al galattosio, un difetto del ciclo dell'urea, una iperaminaciduria; la piccola non presenta mai acidosi, iperlattacidemia, ipoglicemia, iperammoniemia.

L'evoluzione clinica è tuttavia in rapido, progressivo peggioramento: l'ipotonia muscolare si accentua e si accompagna ad un ritardo anche delle funzioni relazionali; la piccola non è in grado di nutrirsi sufficientemente, e si rende necessaria una nutrizione clinica (NET); compare, e via via si aggrava, una splenomegalia, e poi anche una discreta epatomegalia, senza segni di insufficienza epatica anzi con tendenza verso la normalizzazione della colestasi e della citonecrosi.

Un dosaggio della sfingomielinasi leucocitaria, effettuato nel sospetto di malattia di Nieman-Pick dà valori nella bassa norma.

La TAC dimostra un aumento di ampiezza degli spazi liquorali periencefalici.

IL PROBLEMA

Un ittero moderato, a prevalente componente colostica, ma in cui può essere esclusa una malformazione grossolana delle vie biliari, deve far prendere in considerazione sia un difetto del sistema dell'escrezione (ipoplasia o difetto funzionale dei dotti, malattia di Alagille, di Byler, di Zellweger) sia una lesione primariamente epatocellulare (infezione, malattia metabolica).

Esclusi, per la complessità del quadro sindromico, un difetto limitato al sistema di metabolismo e escrezione della bile e (anche mediante la biopsia) la diagnosi di epatite, restava da indagare il complesso capitolo delle malattie metaboliche.

In questo gruppo di cause, vanno considerati:

a) i disordini della sintesi o del catabolismo di molecole complesse; in specie le *malattie lisosomiali*, con accumulo di larghe molecole indigerite; le *malattie perissisomiali*, in cui è alterata la beta-ossidazione perossisomiale e inoltre la sintesi del plasmalogeno (il costituente maggiore della mielina), delle bilirubina e degli acidi biliari; infine, il *deficit di alfa-1 antitripsina* e il *deficit di glicosilazione delle proteine* (CDG);

b) le alterazioni del metabolismo con danno cellulare da accumulo di composti intermedi; in particolare le *organicoacidurie*, gli *errori del ciclo dell'urea*, le *intolleranze a monosaccaridi*;

c) le malattie da alterata produzione di energia, in particolare le lattacidemie, i difetti di ossidazione degli acidi grassi, i disordini della catena ossidativa.

Le malattie del gruppo a), possono estrinsecarsi già alla nascita, ma più spesso hanno bisogno di mesi o anni per mostrare i segni dell'accumulo e hanno per lo più un'evidenza biotipica, oltre che un difetto dell'enzima specifico, spesso ma non sempre dimostrabile;

quelle del gruppo b) hanno in genere un intervallo libero, sintomi acuti di tipo tossico, e disturbi umorali specifici (acidosi, iperammoniemia), o specifici (aminoacidurie);

quelle del gruppo c) sono caratterizzate da scarsa crescita, ipotonia, miopatia, cardiomiopatia, acidosi, ipoglicemia, iperlattacidemia

LA DIAGNOSI

La progressiva epatosplenomegalia, in assenza di segni di ipertensione portale, ci faceva porre la diagnosi clinica di malattia da accumulo (orientando dunque, tra le ipotesi considerate, verso una patologia lisosomiale).

Una seconda biopsia epatica ha mostrato i segni dell'accumulo che la prima biopsia sembrava negare; viene quindi effettuato lo studio del metabolismo del colesterolo su coltura di fibroblasti in presenza di LDL colesterolo che, mettendo in evidenza nei suoi processi di esterificazione un accumulo di colesterolo libero nei lisosomi, conferma la diagnosi di m. di Nieman-Pick tipo C. L'ittero, la sofferenza epatocellulare, la precocità delle manifestazioni cliniche, la associazione di segni neurologici (ipotonìa, ritardo) e di epatosplenomegalia, e la normalità dei comuni marker sierici di malattia metabolica, oltre che della sfingomielinasi leucocitaria orientavano già verso questa diagnosi.

LA TERAPIA

Mentre per alcune delle malattie sopra menzionate un intervento medico è possibile, per la malattia di Nieman-Pick non esiste al momento alcuna terapia specifica, e i tentativi con farmaci ipocolesterolemizzanti (statine, acido nicotinico) possono al più rallentare l'evoluzione della malattia, che è infausta.

IL CONTRIBUTO

La malattia di Nieman-Pick è tra le malattie da prendere in considerazione di fronte ad un ittero neonatale a bilirubina mista. Nella metà dei casi è già sintomatica nei primi giorni di vita e si presenta con un quadro suggestivo di epatite neonatale.

La malattia di Nieman-Pick è una lipidosi a trasmissione autosomica recessiva. Il tipo A (a rapida evoluzione, con precoci segni di accumulo e di interessamento neurologico) e il tipo B (forma tardiva non neurodegenerativa) sono caratterizzati dalla assenza o da livelli molto bassi di sfingomielinasi nei leucociti con conseguente accumulo di molecole indigerite e monte, mentre i tipi C (ad espressione clinica precoce) e D (ad espressione clinica tardiva), probabilmente due varianti alleliche di uno stesso difetto, sono caratterizzati da alterato metabolismo e trasporto del colesterolo a livello intracellulare, con alterazione dei processi di esterificazione rilevabile nei fibroblasti in coltura.