

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Gennaio 2005

numero 1

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Quando una sepsi neonatale nasconde una malattia metabolica

Concetta Forino, Carmen Rodriguez-Perez

Clinica Pediatrica, Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia

Indirizzo per corrispondenza: c.forino@libero.it

When a neonatal sepsis hides a metabolic disease

Keywords: Hemolytic-uremic-syndrome, 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 hemolytic-uremic-syndrome 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-malonic 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 veniva inviato alla nostra attenzione dalla patologia neonatale di un altro ente ospedaliero nel sospetto di immunodeficienza primitiva. Il paziente, a 14 giorni di età, era stato condotto dai genitori presso la loro unità di cura per inappetenza, torpore e comparsa di eruzione al volto. All'esame obiettivo veniva rilevata irritabilità, eruzione eritemato-pustolosa alle guance e in regione sovraiidea e perdita di peso (alla nascita: 2,830Kg; al momento del ricovero 2,470Kg). I primi accertamenti eseguiti mostravano neutropenia, lieve piastrinopenia, normali livelli di emoglobina ed indici di flogosi elevati. Dagli esami colturali emergeva positività in tamponi multipli per stafilococco aureus. Veniva quindi intrapresa terapia antibiotica mirata e, persistendo la difficoltà ad alimentarsi, supporto nutrizionale con gavage (allattamento misto). Le condizioni cliniche miglioravano, si evidenziava un lieve incremento ponderale ed una riduzione degli indici di flogosi. In decima giornata 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. I dati di laboratorio confermavano la presenza di neutropenia e da accertamenti immunologici di primo livello emergeva ipogammaglobulinemia per cui 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 anemia (Hb: 4 gr/dl) con piastrinopenia severa (PLT: 4000/mm³) che veniva interpretata come conseguenza di sanguinamento gastrico e trattata con trasfusione di emazie concentrate ed aferesi piastrinica.

All'ingresso presso il nostro centro il piccolo era in discrete condizioni generali, peso 3,180 kg (<3° centile), presentava lesioni eritemato-pustolose al volto e lieve epatosplenomegalia (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). Il cardiogramma risultava nella norma; l'aspirato midollare mostrava un quadro di mielodisplasia trilineare a midollo ricco. In seconda giornata il piccolo presentava una crisi emolitica caratterizzata da desaturazione e pallore intenso; una nuova crisi più intensa si verificava il giorno successivo che richiese trasferimento presso l'unità di terapia intensiva. Le condizioni cliniche del piccolo apparivano gravi tali da richiedere un supporto ventilatorio e cardiocircolatorio; compariva un quadro di ipertensione arteriosa e si assisteva ad un progressivo deterioramento della funzionalità renale e dei valori della coagulazione che portavano alla diagnosi di sindrome uremico-emolitica (SEU) in prima ipotesi secondaria ad uno stato settico. In settima giornata, in seguito alla comparsa di grave acidosi metabolica, venivano eseguiti aminoacidemia, aminoaciduria ed omocistinemia. Nei giorni successivi, si assisteva ad un rapido peggioramento del quadro clinico con comparsa di importante contrazione della diuresi con edemi generalizzati tali da impedire un adeguato supporto ventilatorio per cui venivano presi accordi con un centro specializzato per eseguire dialisi peritoneale dove il piccolo venne trasferito. Purtroppo dopo qualche giorno ci veniva comunicato il decesso del paziente.

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 ad 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), il primo catalizza la isomerizzazione della metilmalonicoCoA in succinilCoA, la seconda è essenziale per la metilazione dell'omocisteina in metionina. Dal punto di vista clinico si distingue una forma precoce (<3 mesi) e una forma ad 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 ad 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 1mg/die) si osserva in molti pazienti una riduzione nella concentrazione plasmatici ed urinaria di acido metil malonico sia dei livelli di omocisteina totale. Altri trattamenti sono ancora sperimentali. La prognosi rimane purtroppo ancora sfavorevole per i pazienti ad esordio precoce.

Bibliografia di riferimento

- Kind T, Levy J, Lee M, Kaircker S, Nicholson JF, Kane SA. Cobalamin C disease presenting as hemolytic-uremic syndrome in neonatal period. *J. Pediatric Hematology/Oncology* 2002;24:327-329
- Geraghty MT, Perlman EJ, Martin LS, Hayflick SJ, Cassella JF, Rosenblatt DS, Valle D. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatrics* 1992;120:934-937
- Russo P, Doyon J, Sonsino E, Ogier H, Saudubray JM. Congenital anomaly of vitamin B12 metabolism: a study of three cases. *Hum Pathol* 1992;23:504-512
- Fowler B. Genetic defect of folate and cobalamin metabolism. *Eur J Pediatr* 1998;157 Suppl 12: S60-66
- Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inher Metab Dis* 1997;20:528-538
- OMIM: Combined deficiency of methylmalonyl CoA mutase and homocysteine: methyltetrahydrofolate methyltransferase; cblC.
- Van Hove JLK, Van Damme-Lombaerts R, Grunewald S, Peters H, Van Damme B, Fryns JP, Arnout J, Wevers R., Baumgartner ER, Fowler B. Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy. *American J Medical Genetics* 2002;111:195-201.
- Alluto A, Peduto A, Rosaio L, La Dolcetta M. Difetti congeniti intracellulare D. *Doctor Pediatria. Malattie metaboliche*; Ottobre 2002, 8-14.