

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Una strana crisi isterica

Petronilla Chiaretti¹, Matteo Chiaretti²

¹UOC di Pediatria, Ospedale S. Camillo de Lellis, Rieti

²Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università La Sapienza, Roma

Abstract

Lysinuric protein intolerance, dibasic amino acids, urea cycle, hyperammonaemia Lysinuric protein intolerance is an autosomal recessive disease that, caused by a defective transport of the dibasic amino acids, leads to a functional block of the urea cycle with consequent hyperammonaemia. The diagnosis is usually suspected during babyhood as a consequence of the child's growth impairment, vomit, diarrhoea, and lethargy after protein meals. However, sometimes symptoms show up later, making the correct diagnosis more difficult. In the reported case the symptoms showed up, when the patient was 10, with vomit and serious behaviour disorders, which led to hyperammonaemic coma with fatal outcome.

A strange hysterical crisis

KEY WORDS

SUMMARY

INTRODUZIONE

In una sera di febbraio giunge in reparto, su richiesta del pediatra curante, un bambino di 9 anni e mezzo, affetto da dolori addominali insorti da circa 48 ore e associati a numerosi episodi di vomito alimentare; non febbre né alterazioni dell'alvo.

L'anamnesi familiare è negativa, ha una sorella di 11 anni in apparente buona salute.

L'anamnesi personale è la seguente: nato a termine, parto eutocico, peso alla nascita 2800 g, allattamento materno per 5 mesi, latte vaccino poi. Divezzamento a 4-5 mesi, sviluppo psicomotorio nella norma; un ricovero per enterite acuta circa quattro anni prima e indagini per sospetta mononucleosi a causa di un transitorio aumento delle transaminasi (sospetto poi non confermato). Il peso attuale è di 23,5 kg (<10 °C).

Durante la notte persiste vomito per cui, il mattino seguente il ricovero, esegue esami di routine, risultati nella norma, tranne amilasi lievemente aumentata (237 con valori normali fino a 220); inizia infusione di glucosata alternata a bilanciata. Le condizioni generali sembrano buone; il bambino è

collaborante, vigile, non ha febbre e, all'esame obiettivo, non presenta segni neurologici; la palpazione addominale rileva modico dolore in sede periombelica. Non siamo preoccupati: ci sembra una delle tante gastriti o gastroenteriti virali che in questo periodo giungono in consulenza o in ricovero. In tarda mattinata il bambino presenta però una crisi di agitazione psicomotoria con importante aggressività rivolta alla madre (ci sono ciocche di capelli materni a terra!); la signora dice che il figlio è insofferente e ribelle a causa della flebo e che anche a casa se la riprende spesso con lei, dato che vivono in ambiente rurale isolato e gli amici non sono vicini; dopo la crisi presenta sonno con volto atteggiato al sorriso. Le spiegazioni materne non ci convincono del tutto, non ci è mai capitata una cosa simile; non disponiamo di un consulente di neuropsichiatria infantile all'interno dell'ospedale, consultiamo perciò uno psichiatra dell'adulto che interpreta l'accaduto come possibile crisi isterica. Viene praticata una fiala di benzodiazepina. Una consulenza oculistica per fundus oculi risulta negativa. Più tardi il bambino si sveglia, va autonomamente in bagno, alla visita delle ore 17 è sul letto, in posizione genu pettorale, si rifiuta di parlare con noi e non vuole farsi visitare. Si effettua un breve consulto di reparto: chi ha maggiore esperienza non propende per un'encefalite infettiva (3 di VES e 0,1 di PCR); anche una sindrome di Reye non sembra ipotizzabile (transaminasi nella norma); tossici vengono negati con decisione; qualcuno di noi è sicuro che si tratti solo di isteria e propone benzodiazepine per ore successive. Si soprassiede alla puntura lombare, anche perché nel frattempo giungono in ricovero due emergenze: una polmonite in glomerulonefrite acuta e una meningite.

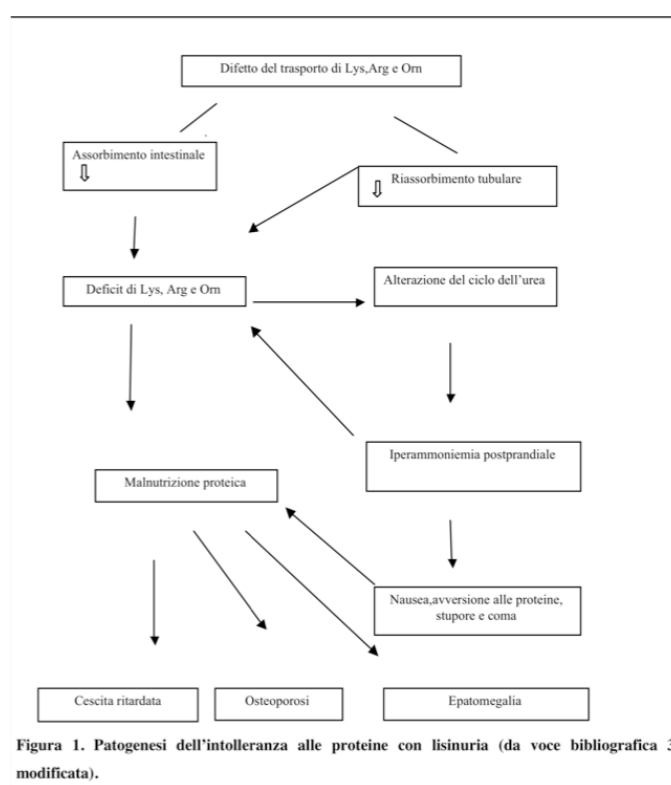
A fine turno, si sono fatte le ore 20 ormai, il medico torna a controllare quello strano caso clinico e trova il piccolo obnubilato, ha perduto urine, presenta ipertono e riflessi OT accentuati. La madre riferisce che prima di "addormentarsi" il piccolo ha ancora presentato due crisi di agitazione. Viene eseguita una TAC - encefalo che risulta negativa e vengono ripetuti in urgenza esami ematochimici: transaminasi, creatinina, elettroliti sono nella norma, la glicemia è 142 mg%, la bilirubina è aumentata modicamente (2,11 con 0,7 di diretta). L'ammoniemia, pur richiesta, non ci perviene (ahimè) per inconveniente tecnico e il laboratorio ci chiede un secondo campione. Intanto il paziente è preso in carico dai colleghi della rianimazione: è in coma vero, presenta midriasi con riflessi pupillari torpidi, congiuntivo corneali presenti, faringo-laringei presenti, osteotendinei accentuati, Babinski assente, respiro valido, sensibilità dolorifica assente. L'ECG rileva aritmia sinusale respiratoria. Si è avviato il trasferimento presso centro di terzo livello, si pratica bicarbonato sulla scorta dell'emogas e si soprassiede al reinvio di sangue per l'ammoniemia: il centro mobile attende e il piccolo deve essere intubato per il trasporto. In tarda serata affidiamo il bambino alla TIP che ci ha dato disponibilità di posto letto: la puntura lombare, le ricerche virologiche e tossicologiche

risultano negative, ma la TAC encefalo ripetuta l'indomani mattina dimostra imponente edema cerebrale, l'EEG è piatto. Ingannati dalla normalità delle transaminasi (contro la sindrome di Reye) e indirizzati verso l'ipotesi virale dall'incremento dell'amilasi, i colleghi della TIP eseguono l'ammoniemia solo in seconda giornata: è alle stelle! Partono così le indagini metaboliche, in vivo e in vitro: la diagnosi finale sarà di intolleranza alle proteine con lisinuria. Certamente l'età "avanzata" del paziente non ha reso facile il giusto sospetto. Col senno del poi si interpretano nella giusta luce gli episodi di irrequietezza che risultano dalla storia remota (peraltro minimizzati dalla madre) e l'insufficienza ponderale; l'assenza di altri sintomi anamnestici o fisici non ha purtroppo aiutato.

Patogenesi dell'intolleranza alle proteine con lisinuria

L'intolleranza alle proteine con lisinuria è una malattia autosomica recessiva, dovuta a un difetto di trasporto degli ami-

noacidi dibasici (lisina, arginina, ornitina) attraverso la membrana basolaterale delle cellule epiteliali dell'intestino e del rene. SLC7A7 è il gene responsabile: codifica per la catena leggera del trasportatore y+ degli aminoacidi cationici¹. La malattia è stata descritta per la prima volta in Finlandia, dove è riportata una frequenza di un caso su 60.000 nati; due altre regioni geografiche con prevalenza relativamente alta sono il Sud Italia e il Giappone. Conseguenze del difettoso trasporto di arginina, lisina e ornitina sono il mancato assorbimento intestinale e la perdita urinaria di questi aminoacidi; la carenza di arginina e ornitina è responsabile di un blocco funzionale del ciclo dell'urea (principale via di escrezione dell'azoto nell'uomo), con accumulo di ioni ammonio nei fluidi biologici, come illustrato in Figura 1; alla scarsa disponibilità di lisina si attribuisce invece l'osteoporosi, reperto costante dopo i primi anni di vita².



Quadro clinico IPL

Classicamente i pazienti affetti sono asintomatici durante l'allattamento al seno, dato il basso introito proteico con il latte materno; subito dopo lo svezzamento compaiono vomito e diarrea. L'appetito è scarso, la crescita stentata e, se si forza l'assunzione di maggiori quantità di proteine, si manifestano i segni clinici dovuti all'iperammoniemia, fino a crisi di letargia e coma. Come meccanismo protettivo, dopo la prima infanzia i piccoli tipicamente sviluppano forte avversione per i cibi ricchi di proteine, con una possibile e temporanea regressione dei sintomi che può far sfuggire la diagnosi nella prima e seconda decade di vita; all'esame obiettivo i reperti di più frequente osservazione sono l'epatosplenomegalia, l'ipotonìa e l'ipotrofia muscolare. Lo sviluppo mentale è normale nella maggior parte dei casi salvo che eventi iperammo-

niemici acuti non esitino in danni neurologici³. Uno studio multicentrico italiano ha esaminato 23 pazienti affetti da IPL: ne è risultata una marcata variabilità fenotipica, con possibile interessamento multisistemico accanto ai segni tipici, come illustrato in Tabella I.

Segni tipici Avversione alle proteine 11/23 Visceromegalia 19/23 Crisi neurologiche 6/23 Deficit di crescita 10/23 **Segni atipici** Interessamento polmonare 7/15 Interessamento renale 8/15 Alterazioni midollari 8/10 Dolori addominali pancreatici 3/17 *Tratto da voce bibliografica 3, modificata.*

Tabella 1. Intolleranza alle proteine con lisinuria: segni tipici e atipici alla diagnosi: casistica italiana

Attualmente si ritiene che proprio le complicanze elencate

fra i segni atipici possano rendere meno benigna di quanto atteso la malattia in trattamento, compromettendone la prognosi: infatti esse, sia pur rare, non sono sensibili alla terapia dietetica e il loro meccanismo patogenetico è ancora oscuro. La più severa è una pneumopatia interstiziale che si presenta con progressiva dispnea, tosse, cianosi, opacità interstiziali alla radiografia del torace e proteinosi alveolare all'anatomia patologica³. La proteinosi alveolare ha presentato una ricorrenza infausta in un paziente con IPL sottoposto a trapianto cuore-polmoni⁴. Altre possibili complicanze sono pancreatite, interessamento renale (da una lieve proteinuria a una grave nefropatia con alterazioni del glomerulo e del tubulo), autoeritrofagocitosi midollare, anomalie del sistema immunitario (presenza di cellule LE, anticorpi anti-DNA, ipergammaglobulinemia o basse concentrazioni sieriche di immunoglobuline, alterazioni linfocitarie).

Dall'esame delle diagnosi iniziali nei pazienti della casistica sopra citata emerge che in alcuni casi i sintomi e i dati laboratoristici sono stati fuorvianti: l'ipotonìa muscolare e l'aumento di LDH-CK hanno posto il sospetto di malattia mitocondriale, la visceromegalia, l'interstiziopatia e l'eritroblastofagocitosi midollare hanno indirizzato verso malattie da accumulo, l'insufficienza accrescitiva, la diarrea cronica e l'ipoalbuminemia hanno suggerito il morbo celiaco; quanto detto è riassunto in Tabella 2.

Malattia di Gaucher 3 Malattia di Niemann-Pick tipo B1 Mucopolisaccaridosi atipica 2 Sospetta malattia da accumulo 1 Glicogenosi 1 Sospetta malattia mitocondriale 1 Sospetta patologia ematologia 1 Malattia celiaca 1 *Tratto da voce bibliografica 3, modificata.*

Tabella 2. Intolleranza alle proteine con lisinuria: false diagnosi iniziali, casistica italiana

L'iperammoniemia dell'IPL deve esser differenziata da quella legata a difetti enzimatici ereditari del ciclo dell'urea, da quella secondaria a insufficienze epatiche di varia origine o ad altri errori congeniti del metabolismo, quali le acidurie organiche e i difetti di ossidazione degli acidi grassi.

IPL - diagnosi di laboratorio

- l'ammoniemia è normale a digiuno, ma aumenta dopo pasti ricchi di proteine, tanto più quanto maggiore è l'introito proteico;
- le concentrazioni plasmatiche di lisina, arginina e ornitina sono basse (o normali-basse);
- l'escrezione urinaria e la clearance degli aminoacidi cationici (specialmente lisina) sono aumentate;
- le concentrazioni di serina, glicina, prolina, citrullina, alanina e glutamina sono sempre aumentate;
- LDH, ferritina serica e TBG sono usualmente aumentati;
- reperti aggiuntivi aspecifici possono esser trovati: trombocitopenia, lieve anemia, leucopenia.

Trattamento delle crisi iperammoniemiche acute

- sospensione dell'apporto proteico, mantenendo però un adeguato apporto calorico per evitare il catabolismo endogeno;

- somministrazione ev di arginina cloridrato e di farmaci quali benzoato e fenil-butirrato che aumentano l'escrezione dell'azoto attraverso l'attivazione di vie alternative.

Se non c'è risposta entro le prime ore a queste iniziali misure terapeutiche, è necessario ricorrere a tecniche di depurazione extracorporea onde evitare sequele permanenti; l'ammonio esplica azione tossica sul SNC attraverso meccanismi che coinvolgono la sintesi dei neurotrasmettitori e il metabolismo energetico cellulare⁵.

TERAPIA DI MANTENIMENTO

- **dieta ipoproteica:** va impostata a seconda dell'età del paziente e attentamente individualizzata; nel primo anno 1-1,5 g/kg/die, durante l'infanzia 1 g/kg/die, nell'adulto 0,5-0,7 g/kg/die. È raccomandato, nel primo biennio di vita, di limitare strettamente l'apporto proteico per evitare innalzamenti dell'ammoniemia mantenendo sotto stretto controllo la curva di crescita. Successivamente, fino alla pubertà, va calcolata la tolleranza massima individuale all'azoto; nel periodo puberale (rischio di ricomparsa di instabilità metabolica) l'apporto di proteine va nuovamente limitato;

- supplementazione con **citrullina** (2,5-8,5 g/die) cercando la più bassa dose efficace in funzione della risposta clinica e biochimica: l'escrezione urinaria di acido orotico sembra un sensibile strumento per aggiustare il trattamento. Il razionale della citrullina è nel fatto che è assorbita normalmente e metabolizzata ad arginina e ornitina; il livello plasmatico dell'arginina deve mantenersi fra 80 e 150 $\mu\text{mol/l}$;

- **benzoato di sodio** (100-250 mg/kg/die per os) e fenilbutirrato agli stessi dosaggi sono utilizzabili da soli o in combinazione. Non hanno tossicità ma effetti indesiderati o palatabilità ne limitano spesso l'impiego.

La dieta deve comunque essere caloricamente adeguata per prevenire condizioni di catabolismo. I pazienti vanno monitorizzati per i parametri auxologici, la maturazione ossea, lo sviluppo intellettuale; tecniche di imaging possono integrare la valutazione clinica. Vanno in parallelo monitorizzati gli indici biochimici e nutrizionali: ammoniemia e aminoacidi su profilo diurno, transaminasi, colinesterasi, bilirubina, albumina, sodio calcio, fosfatasi alcalina e acido orotico, LDH, ferritina. Vanno individuate e prontamente trattate le condizioni carenziali (vitamine, oligoelementi); un buon indicatore dell'apporto di aminoacidi essenziali è la treonina, il cui livello deve essere superiore a 80 $\mu\text{mol/l}$ ⁵.

Per le complicanze sistemiche probabilmente sostenute da meccanismi autoimmuni sono state proposte sia la terapia cortisonica che quella con immunoglobuline ev⁶.

Identificazione dei portatori sani e diagnosi prenatale nelle gravidanze a rischio

L'identificazione dei portatori sani e la diagnosi prenatale nelle gravidanze a rischio sono rese possibili da indagini di genetica molecolare, che in Italia sono state effettuate dal gruppo di Napoli (G. Sebastio, M.P. Sperandio, G. Parenti, G. Andria), Università Federico II.

Messaggi chiave

- Sintomi comuni (nausea, vomito, scarsa crescita) possono rappresentare la spia di malattie metaboliche e, se bene interpretati, possono evitare l'evoluzione verso quadri clinici più gravi.
- Un disturbo acuto del comportamento può nascondere una iperammoniemia.
- La lisinuria e il difetto di OCT sono gli esempi più frequenti e possono non esprimersi con sintomatologia eclatante anche fino alla seconda infanzia. Occasioni di scompenso possono essere: digiuno prolungato, infezioni, pasti iperproteici.
- L'LDH è un enzima decisamente elevato nell'intolleranza alle proteine con lisinuria, cosicché deve essere prontamente dosato in un bambino con scarsa crescita e/o rifiuto del cibo e/o iperammoniemia.

Bibliografia

1. Borsani G, Bassi MT, Sperandeo MP, et al. SLC7A7, encoding a putative permease related protein is mutated in patients with lysinuric protein intolerance. *Nat Genet* 1999;21:297-301.
2. Parto K, Penttinen R, Paronen I, Pelliniemi L, Simell O. Osteoporosis in lysinuric protein intolerance. *J Inher Metab Dis* 1993;16:441-50.
3. Scala I, Parenti G, Sebastio G, Andria G. Intolleranza alle proteine con lisinuria: una malattia multisistemica curabile, ma non sempre. *Prospettive in pediatria* 2001;31:133-41.
4. Santamaria F, Brancaccio G, Parenti G, et al. Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation in a child with LPI. *J Pediatr* 2004;145:268-72.
5. www.ospedalebambinogesu.it. Portale 2008 Malattie rare Iperammoniemie ereditarie.
6. Dionisi Vici C, De Felice L, El Hachem M, et al. Intravenous immune globulin in LPI. *J Inher Metab Dis* 1998;21:95-102.