

Riconoscere e gestire le urgenze nel bambino con malattia metabolica

Rossella Parini, Manuela Calabria, Cinzia Galimberti, Serena Gasperini,
Roberta Pretese e Serena Tursi
*UOS Malattie Metaboliche Rare, Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Azienda
Ospedaliera San Gerardo, Monza.*

Le malattie metaboliche “da intossicazione” (difetti del ciclo dell’urea, acidosi organiche, alcune aminoacidopatie) e quelle “da deficit energetico” (glicogenosi, difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi) possono esordire acutamente in modo drammatico con segni e sintomi che peggiorano di ora in ora sia nel neonato che nelle età successive. In altri casi l’esordio è più subdolo con presentazione ricorrente a risoluzione spontanea o con segni e sintomi cronici. Molte di queste malattie, **ma non tutte**, sono ora identificate attraverso lo screening neonatale esteso.

E’ bene quindi che il pediatra di famiglia sappia che potrebbe trovarsi di fronte pazienti affetti, che non sono stati ancora riconosciuti. Inoltre, anche dopo la diagnosi è possibile che si verifichino scompensi metabolici per i quali devono essere messe in atto le prime misure terapeutiche prima dell’accesso in ospedale.

Descriviamo qui brevemente le caratteristiche salienti di alcune di queste patologie che saranno approfondite nella presentazione orale con la discussione di casi clinici.

DIFETTI DEL CICLO DELL’UREA. Forma classica neonatale: esordio a 36-48 ore con coma, grave iperammoniemia, non acidosi metabolica. Questi neonati appaiono sani nelle prime 24 ore di vita e poi sviluppano velocemente sintomi neurologici ingravescenti (rifiuto di alimentarsi, vomito, eccessiva sonnolenza, torpore, coma). Il trattamento deve essere immediato e intensivo e comprende l’uso di farmaci, nutrizione parenterale aproteica ed emodiafiltrazione. Il trattamento dietetico e farmacologico successivo è efficace nel ridurre il rischio di altri scompensi. Per queste forme gravi neonatali in alcuni casi può essere anche suggerito il trapianto di fegato. **Forma ad esordio tardivo:** si tratta di bambini, adolescenti, adulti, in precedenza apparentemente sani, che presentano agitazione, aggressività, cambiamenti dell’umore rifiuto del cibo e/o sonnolenza, sopore fino al coma, più facilmente in condizioni di stress o anche senza causa scatenante evidente. Nell’anamnesi si possono ritrovare episodi analoghi di minore intensità, rifiuto del cibo o selettività nella scelta dei cibi (rifiuto dei cibi più proteici), instabilità caratteriale, bassa statura,

epatomegalia e aumento delle transaminasi di ndd. Il trattamento dietetico e farmacologico a lungo termine permette di evitare che si presentino crisi analoghe in futuro.

DIFETTI DELLA BETA-OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI. Si tratta di un gruppo di malattie causate dal deficit di uno o più enzimi della beta-ossidazione. La beta-ossidazione degli acidi grassi ha la funzione di mantenere l'energia quando si stanno esaurendo le scorte di glicogeno. La sua inefficienza si manifesta dunque clinicamente nelle condizioni di digiuno protratto e/o stress con segni e sintomi di ipoglicemia a- o ipo-chetotica e in occasione di sforzi muscolari intensi o prolungati con dolori muscolari, rhabdmiolisi e mioglobinuria associati o no ad ipoglicemia. **Forma neonatale.** Anche questi difetti si possono presentare alla nascita (stress del parto, digiuno delle prime 24 ore di vita) con segni e sintomi gravi che coinvolgono soprattutto i muscoli (ipotonia generalizzata, aumento CK), il cuore (cardiomiopatia), il fegato (epatomegalia, aumento degli indici di citolisi) associati ad ipoglicemia a- o ipo-chetotica. Questi neonati sono a rischio di morte improvvisa per la possibilità di sviluppare aritmie. Il trattamento pronto con dosi generose di glucosio per via endovenosa è spesso efficace nel risolvere buona parte dei segni e sintomi patologici in breve tempo. Il trattamento a lungo termine si basa sull'assunzione di pasti frequenti. **Forme tardive.** Si manifestano in bambini, adolescenti, adulti, precedentemente considerati sani, in genere durante una situazione di stress non usuale (malattia intercorrente, attività fisica eccessiva, diete dimagranti...). L'ipoglicemia a- o ipo-chetotica e/o la mioglobinuria sono i segni da cercare: uno stick rapido sulle prime urine emesse durante o dopo la prima valutazione del paziente possono aiutare a chiarire la diagnosi molto meglio di tanti test più complicati e costosi che potranno essere fatti successivamente durante un ricovero. **L'assenza di chetonuria associata ad ipoglicemia** è da considerare diagnostica per difetto di beta-ossidazione; la presenza di sangue sullo stick urine di un bambino con i sintomi sopra descritti deve far pensare che il reagente dello stick non differenzia tra emoglobina e mioglobinuria e che quindi il paziente in questione potrebbe anche avere mioglobinuria. La prognosi nella maggior parte dei casi è buona a patto che il paziente e la famiglia comprendano bene l'importanza dell'assunzione di pasti frequenti e di una piccola quantità di carboidrati complessi prima dell'attività fisica.

GLICOGENOSI EPATICHE. Gruppo di malattie nelle quali si ha un difetto enzimatico della glicogenolisi epatica. La glicogenosi tipo I è la più grave dal punto di vista della tolleranza al digiuno (3 ore circa) perchè avendo un deficit della glucosio 6-fosfatasi può utilizzare solo la glicolisi e non ha possibilità di utilizzare, anche solo parzialmente, la glicogenolisi o la gluconeogenesi. Le altre glicogenosi epatiche (III, VI, VIII, IX) hanno una tolleranza al digiuno più ampia perchè possono utilizzare parzialmente la glicogenolisi e la gluconeogenesi. La

glicogenosi I può manifestarsi alla nascita con ipoglicemia e iperlattacidemia a digiuno, le altre glicogenosi si manifestano più frequentemente nei primi mesi di vita. Molti bambini si adattano a volte a situazioni di ipoglicemia, anche grave e possono non manifestare sintomi anche con glicemie inferiori a 40 mg%. Tutti però presentano dopo i primi mesi o nei primi anni di vita un addome globoso e una epatomegalia importante con fegato di consistenza normale e bassa statura. Il trattamento è principalmente dietetico e, se ben condotto, garantisce nella maggior parte dei casi una buona qualità di vita ed una sopravvivenza normale. E' importante che la famiglia sappia come intervenire nelle situazioni acute quando il bambino rifiuta il cibo per malattia intercorrente: deve essere sempre disponibile glucosio da somministrare per os, oppure, se il paziente non è cosciente, lentamente per via sublinguale, in attesa che venga reperito un accesso venoso.

CONCLUSIONI. Il contributo del medico di famiglia può essere fondamentale sia nel suscitare il sospetto diagnostico, sia nell'approccio terapeutico d'urgenza e a lungo termine. Il sospetto di una malattia metabolica al presentarsi dei primi sintomi può evitare molti danni al paziente e modificare drasticamente la prognosi. Piccoli e semplici interventi fatti dal medico di famiglia, come lo stick delle urine nella situazione acuta, o la somministrazione di glucosio sublinguale in presenza di ipoglicemia grave in un paziente soporoso che non ha un accesso venoso sono pure determinanti per la prognosi a lungo termine. La collaborazione sempre più stretta tra medici di famiglia e centri di riferimento ospedalieri è un tassello importante per migliorare ulteriormente la prognosi dei pazienti con malattia metabolica.

Ringraziamenti: si ringrazia la Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani per il continuo supporto economico alla ricerca clinica sui pazienti con handicap neuromotorio, la signora Vera Marchetti (insostituibile segretaria della nostra UOS).