

UNA RARA PANCITOPENIA AD ESORDIO NEONATALE

F. Cucci, G. Latini, B. Carlucci, R. Giannuzzi, D. Lestingi, G. Pontrelli, L. Quartulli, E. Rosati, A.M. Talento, A. Talò, P. Vacca.

UTIN-NEONATOLOGIA OSP. "A. PERRINO" - BRINDISI

Caso Clinico

La neonata a 27 gg. di vita giungeva alla nostra attenzione, inviata dalla patologia neonatale di un altro ente ospedaliero, per severa piastrinopenia.

Nata da II gravidanza, decorsa con IUGR; parto a termine, eutocico spontaneo.

Peso alla nascita 2,530 Kg. Indice di Apgar: 9-9; dimessa in 5[°] giornata per calo ponderale eccessivo.

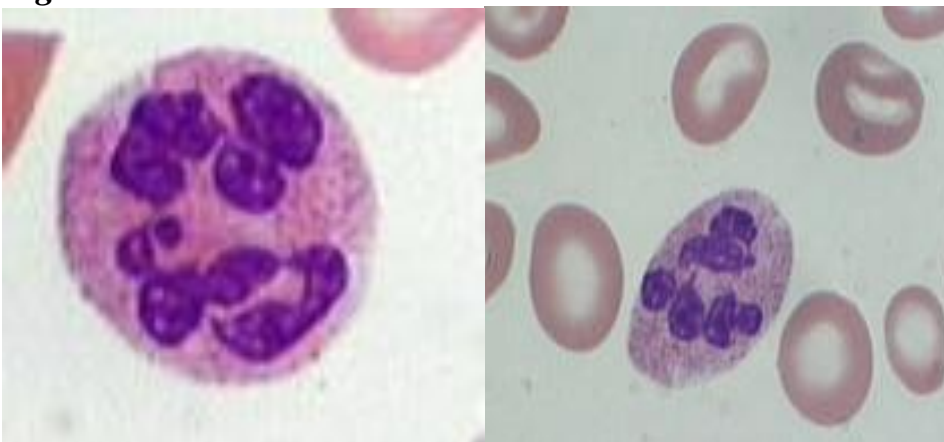
A domicilio riferita scarsa alimentazione ed iporeattività. Genitori viventi non consanguinei, pugliesi. Fratello di 2 anni e mezzo in a.b.s. e con normale sviluppo psicomotorio. Nulla di rilevante a carico di altri familiari.

All'ingresso: peso Kg 2,780. colorito pallido, mucose ipoidratate, rare petecchie al viso, polipnea, rientramenti moderati intercostali ed al giugulo, regolare l'ingresso d'aria sui campi polmonari; tachicardia, soffio sistolico di intensità 2/VI al mesocardio, polsi femorali normosfigmici; addome trattabile, non epatosplenomegalia; non linfoadenopatia nelle comuni sedi di repere; ipotonia assiale, la forza muscolare ben conservata agli arti superiori ed inferiori. R.O.T. nella norma. F.A. normotesa, normopervia. SaPO₂: 99% in RSAA, P.A. nella norma.

Sono stati infusi nell'ordine PLT e GRC per piastrinopenia (6.000/mm³) ed anemia (HT 20%, MCV 92, MCH ed MCHC nella norma).

I dati di laboratorio: piastrinopenia, anemia normocromica-normocitica, reticolocitopenia, neutropenia moderata con alcuni neutrofili a nucleo polisegmentato (Fig. 1),

Fig. 1



Funzionalità renale ed epatica nella norma. PT,PTT , fibrinogeno, PrC, CPK, CPKMB, EAB, uricemia, ac.lattico, ammoniemia, chetonemia ed es. urine nella norma.TORCH, Parvovirus B19 e ricerca CMV su urine negativi.

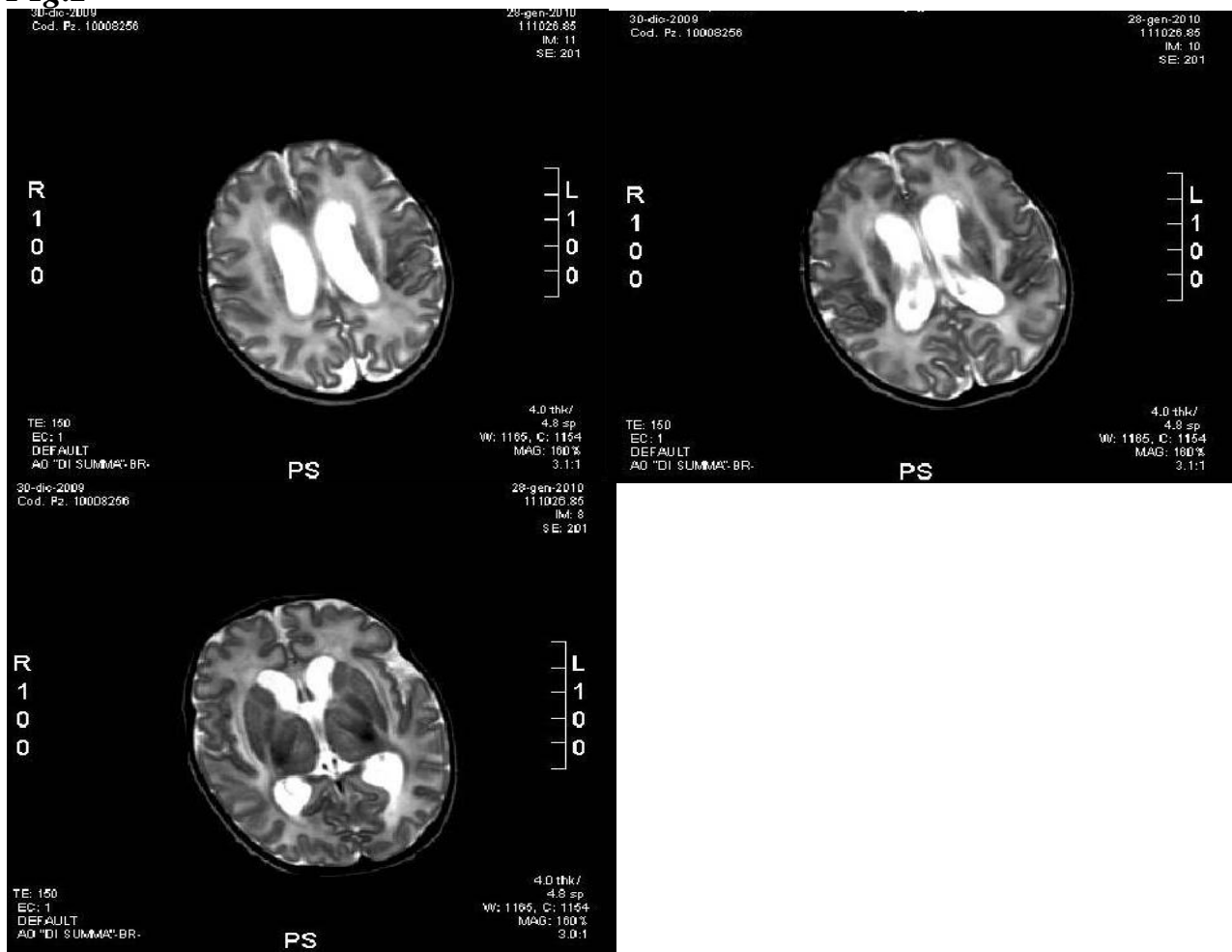
Sangue occulto feci negativo. LDH 519 U/L, albumina 2,2 g/dl, proteine totali 4 g/dl, ferritina :1659 ng/ml.

Rx-torace + arti superiori, ecocardio, ecoaddome per fegato, milza e reni nella norma.

ECG : tachicardia sinusale. EEG: burst di attività puntuta presenti in sonno.

Fundus oculi : emorragie retiniche bilaterali. Ecoencefalo ed RMN-encefalo : ventricolomegalia e piccole aree cistiche periventricolari (Fig.2)

Fig.2



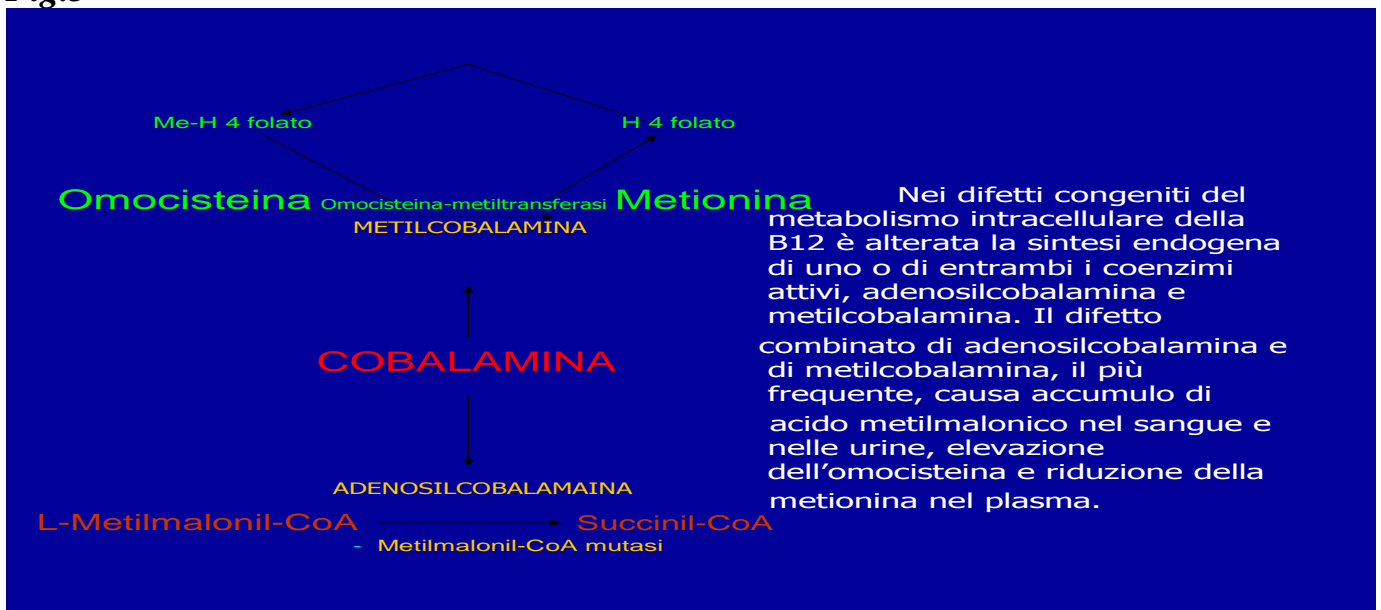
Discussione

Quello che colpisce è una ipotonia assiale con scarso controllo del capo. Anche la partecipazione all'ambiente sembra scarsa per l'età. I riflessi osteo-tendinei sono invece normali. Si escludono cause di ipotonia perinatali, dato che non viene segnalato alcun problema alla nascita, ed anche una patologia infettiva. Non ci sono note dismorfiche e quindi si esclude una sindrome associata ad ipotonia muscolare. La mancanza di associazione dell'ipotonia con il deficit di forza rende

senz'altro più probabile un danno del sistema nervoso centrale. La ventricolomegalia ha una origine multifattoriale e non ci aiuta ad orientarci. L'associazione di piastrinopenia ed anemia iporigenerativa, preceduti da scarso accrescimento e deterioramento neurologico, hanno portato a farci considerare un difetto nel metabolismo intracellulare della vitamina B12.

I difetti congeniti del metabolismo intracellulare della vitamina B12 sono caratterizzati da alterata sintesi endogena di uno o di entrambi i coenzimi attivi: la adenosilcobalamina e la metilcobalamina (Fig. 3).

Fig.3



Il difetto combinato si manifesta nella maggior parte dei casi nei primi mesi di vita con scarso accrescimento, ipotonia, ritardo psicomotorio, convulsioni, epatopatia, talvolta sindrome emolitico-uremica.

L'analisi degli acidi organici urinari e degli aminoacidi plasmatici hanno dimostrato aumento dell'omocisteina plasmatica, ipometioninemia e aciduria metilmalonica.

La metilmalonicoaciduria con omocistinuria è una malattia metabolica autosomica recessiva, 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 B 12: l'adenosilcobalamina e la metilcobalamina ,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) ed 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'anemi amegaloblastica e si verifica compromissione della funzionalità renale dovuta a SEU.

PRESENTAZIONE CLINICA NEI PAZIENTI CON DIFETTO CBLC A ESORDIO PRECOCE

• <i>TURBE DELL'ALIMENTAZIONE</i>	<i>75 %</i>
• <i>ANEMIA MEGALOBLASTICA</i>	<i>70 %</i>
• <i>IPOTONIA</i>	<i>60 %</i>
• <i>RITARDO PSICOMOTORIO</i>	<i>60 %</i>
• <i>SCARSO ACCRESCIMENTO</i>	<i>50 %</i>
• <i>MICROCEFALIA</i>	<i>45 %</i>
• <i>RETINOPATIA</i>	<i>45 %</i>
• <i>SINDR. EMOLITICA-UREMICA</i>	<i>40 %</i>
• <i>CARDIOMIOPATIA</i>	<i>30 %</i>
• <i>EPATOPATIA</i>	<i>20 %</i>
• <i>ACIDOSI METABOLICA</i>	<i>20 %</i>
• <i>IDROCEFALO</i>	<i>15 %</i>

Le acidurie organiche

A causa della malattia, nei fluidi fisiologici si accumulano gli acidi organici che non posseggono un gruppo aminico. Questi composti possono accumularsi per alterazioni genetiche nel metabolismo di varie sostanze (aminoacidi, acidi grassi, carboidrati, colesterolo, neurotrasmettitori).

Sono circa 50 i difetti enzimatici identificati come responsabili di acidurie organiche. Tra le acidurie organiche dovute a difetti del metabolismo degli aminoacidi, sono da ricordare la metilmalonico aciduria (la più frequente, con un'incidenza globale per i vari tipi di 1:10.000-15.000 nati vivi nel mondo).

I tre tipi di aciduria metilmalonica

- **Acidemia metilmalonica con omocistinuria**
- **Aciduria metilmalonica isolata, vitamina B12 resistente, mut-zero**
è legata a un deficit di metilmalonil-CoA-mutasi, enzima comune nel catabolismo della valina, isoleucina, metionina e treonina, che trasforma il metilmalonato in succinato. La malattia esordisce spesso nel periodo neonatale con coma acido-chetosico, disidratazione, iperammonemia e leuco-trombopenia. Una forma subacuta esordisce nella prima infanzia con vomito, ipotonia, ritardo staturale e psicomotorio. Una forma tardiva si estrinseca con coma acido-chetosico ricorrente.
- **Aciduria metilmalonica, vitamina B12-sensibile**
L'accumulo isolato di acido metilmalonico può essere causato da un apporto insufficiente, da un difetto di assorbimento, di trasporto oppure da un alterato metabolismo intracellulare della vitamina B12.

TERAPIA E PROGnosi

Con la somministrazione parenterale di di OHCbl (fino a 1 mg al giorno) si osserva, in molti pazienti, una significativa riduzione sia della concentrazione plasmatica e urinaria di acido metilmalonico, sia dei livelli di omocisteina totale. Una moderata restrizione proteica è stata impiegata per ridurre la produzione del metilmalonato; l'integrazione con carnitina per favorire l'escrezione degli acidi organici; la somministrazione di acido folico per bypassare la "trappola del metilfolato" e ristabilire l'emopoiesi; la somministrazione di betaina, substrato per la betaina-omocisteina metiltransferasi, per riportare il rapporto sierico metionina-omocisteina prossimo alla normalità.

La prognosi rimane nella maggior parte dei casi sfavorevole, almeno nei pazienti con esordio precoce, sia in termini di sopravvivenza, sia in termini di danni neurologici permanenti.

La terapia con dosi farmacologiche di OHCbl non è in grado di prevenire il danno neurologico che si instaura molto precocemente, probabilmente già in epoca fetale. Forse solo una terapia ancora più precoce, dalla nascita o in epoca prenatale, potrebbe modificare in modo significativo la prognosi.

Bibliografia

1. Wilson A, Leclerc D, Rosenblatt DS, Gravel RA: Molecular basis for methionine synthase reductase deficiency in patients belonging to the cblE complementation group of disorders in folate/cobalamin metabolism. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2009
2. Leclerc D, Campeau E, Goyette P, Adjalla CE, Christensen B, Ross M, Eydoux P, Rosenblatt DS, Rozen R, Gravel RA: Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutation in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders. *Hum Mol Genet* 1996; 5(12): 1851
3. Baumgartner ER, Wick H, Maurer R, Egli N, Steinmann B. Congenital defect in intracellular cobalamin metabolism resulting in homocystinuria and methylmalonic aciduria. *Helv Paediat Acta* 1979;34:465-482
4. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inherit Metab Dis* 1997;20:528-538[[Medline](#)]
5. Enns GM, Barkovich AJ, Rosenblatt DS, et al. Progressive neurological deterioration and MRI changes in cblC methylmalonic acidemia treated with hydroxocobalamin. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:599-607[[Medline](#)]
6. Russo P, Dovon J, Sonsino E, Ogier H, Saudubray JM: Congenital anomaly of vitamin B12 metabolism : a study of three cases. *Hum Pathol* 1992;23:504-512.
7. OMIN: Combined deficiency of methylmalonylCoA mutase and homocysteine : methyltetrahydrofolate methyltransferase ; cblC.
8. Alluto A, Peduto A, Rosaio L, La Dolcetta M. Difetti congeniti intracellulari D. *Doctor Pediatria. Malattie metaboliche*; Ottobre 2002, 8-14.
9. Richard E, Jorge-Finnigan A, Garcia-Villoria J, Merinero B, Desviat LR, Gort L, Briones P, Leal F, Pérez-Cerdá C, Ribes A, Ugarte M, Pérez B; [MMACHC Working Group](#). Genetic and cellular studies of oxidative stress in methylmalonic aciduria cobalamin deficiency C with homocystinuria *Hum Mutat.* 2009Nov;30(11):1558-1566.