

Disturbi metabolici del neonato

Dr.ssa Elisa Ballardini
U.O. TIN e Neonatologia

- Ipoglicemia
- Ipocalcemia
- Malattie metaboliche ereditarie

Ipoglicemia neonatale

- frequente nell'epoca neonatale
- definizione clinica (triade di Wipple):
 - misurazione di glucosio basso
 - segni e sintomi
 - risoluzione sintomatologia dopo somministrazione
- definizione operativa (variabili)
 - Neonato a termine nelle prime 24 ore: 30-35 mg/dl
 - Dopo 24 ore: 45-50 mg/dl
 - Sintomatici: 45 mg/dl
- qual è la soglia sotto la quale (e dopo quanto tempo) si manifesta danno cerebrale??

ipoglicemia: Fisiopatologia

- Feto: apporto placentare
- Clampaggio cordone: inizio glicogenolisi, gluconeogenesi e utilizzo apporti enterali
 - Picco più basso a 1-2 ore poi a 3-4 ore si stabilizza su valori di 60-70 mg/l
- Cause di ipoglicemia:
 - **Iperinsulinismo**: figlio di madre diabetica (IDM); LGA (large for gestational age); neoplasie che producono insulina
 - **Ridotta produzione endogena/mancanza di scorte/aumentato utilizzo**: prematurità; ritardo di crescita (IUGR); difficoltà dell'alimentazione; sepsi; shock; asfissia; ipotermia; distress respiratorio; post-rianimazione; policitemia
 - **Errori congeniti del metabolismo**: galattosemia..
 - Terapia materna

Ipoglicemia: sintomatologia

- **Tremori**, irritabilità
 - Difficoltà dell'alimentazione, vomito
 - **Apnea, cianosi**
 - **Convulsioni**
 - Letargia, apatia, pianto debole o a tonalità acuta
 - Coma
 - **ASINTOMATICI**
- neonati a rischio (IDM, LGA, IUGR, pretermine)
screening nelle prime ore/giorni

Screening and Management of Postnatal Glucose Homeostasis in Late Preterm and Term SGA, IDM/LGA Infants

[[LPT) Infants 34 – 36^{6/7} weeks and SGA (screen 0-24 hrs); IDM and LGA ≥34 weeks (screen 0-12 hrs)]]

Symptomatic and <40 mg/dL → IV glucose

ASYMPTOMATIC

Birth to 4 hours of age

INITIAL FEED WITHIN 1 hour
Screen glucose 30 minutes after 1st feed

Initial screen <25 mg/dL

Feed and check in 1 hour

<25 mg/dL

↓
IV glucose*

25–40 mg/dL

↓
Refeed/IV glucose*
as needed

4 to 24 hours of age

Continue feeds q 2-3 hours
Screen glucose prior to each feed

Screen <35 mg/dL

Feed and check in 1 hour

<35 mg/dL

↓
IV glucose*

35 – 45 mg/dL

↓
Refeed/IV glucose*
as needed

Target glucose screen ≥45 mg/dL prior to routine feeds

* Glucose dose = 200 mg/kg (dextrose 10% at 2 mL/kg) and/or IV infusion at 5–8 mg/kg per min (80–100 mL/kg per d). Achieve plasma glucose level of 40–50 mg/dL.

Symptoms of hypoglycemia include: Irritability, tremors, jitteriness, exaggerated Moro reflex, high-pitched cry, seizures, lethargy, floppiness, cyanosis, apnea, poor feeding.

FIGURE 1

Screening for and management of postnatal glucose homeostasis in late-preterm (LPT 34–36^{6/7} weeks) and term small-for-gestational age (SGA) infants and infants who were born to mothers with diabetes (IDM)/large-for-gestational age (LGA) infants. LPT and SGA (screen 0–24 hours), IDM and LGA ≥34 weeks (screen 0–12 hours). IV indicates intravenous.

ipocalcemia

- Definizione: calcio ionizzato $<1\text{mmol/L}$ (VLBW $<0,8$)
- Eziologia: prematurità e basso peso; figlio di madre diabetica; asfissia; forme congenite (assenza paratiroidi..); iperparatiroidismo materno; deficit Mg; ecc
- Clinica: tremori, clonie, apnea, convulsioni
- Terapia: calcio gluconato per os o infusione

Errori congeniti del metabolismo

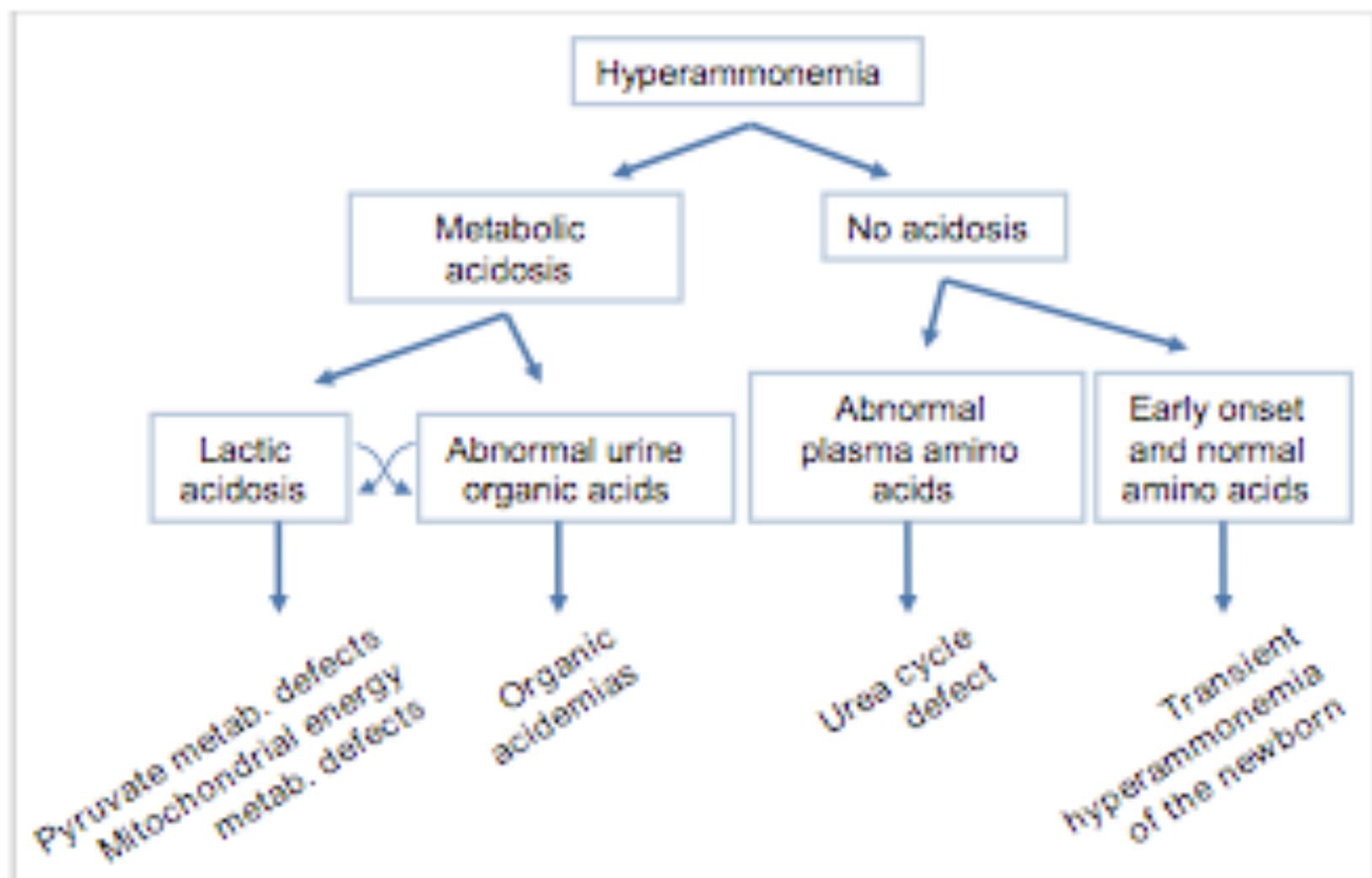
- Deficit enzimatico → alterazione della relativa via metabolica (circa 100 esordio neonatale)
- Singolarmente rare ma nel complesso 1 su 2000 nv
- Maggior parte autosomiche recessive (consanguineità)
- Sintomatologia aspecifica con esordio poche ore-giorni dopo la nascita: considerare nelle diagnosi differenziali;
- esordio:
 - Acuto: neonato sano deterioramento improvviso
 - Graduale, senza periodo libero da sintomi

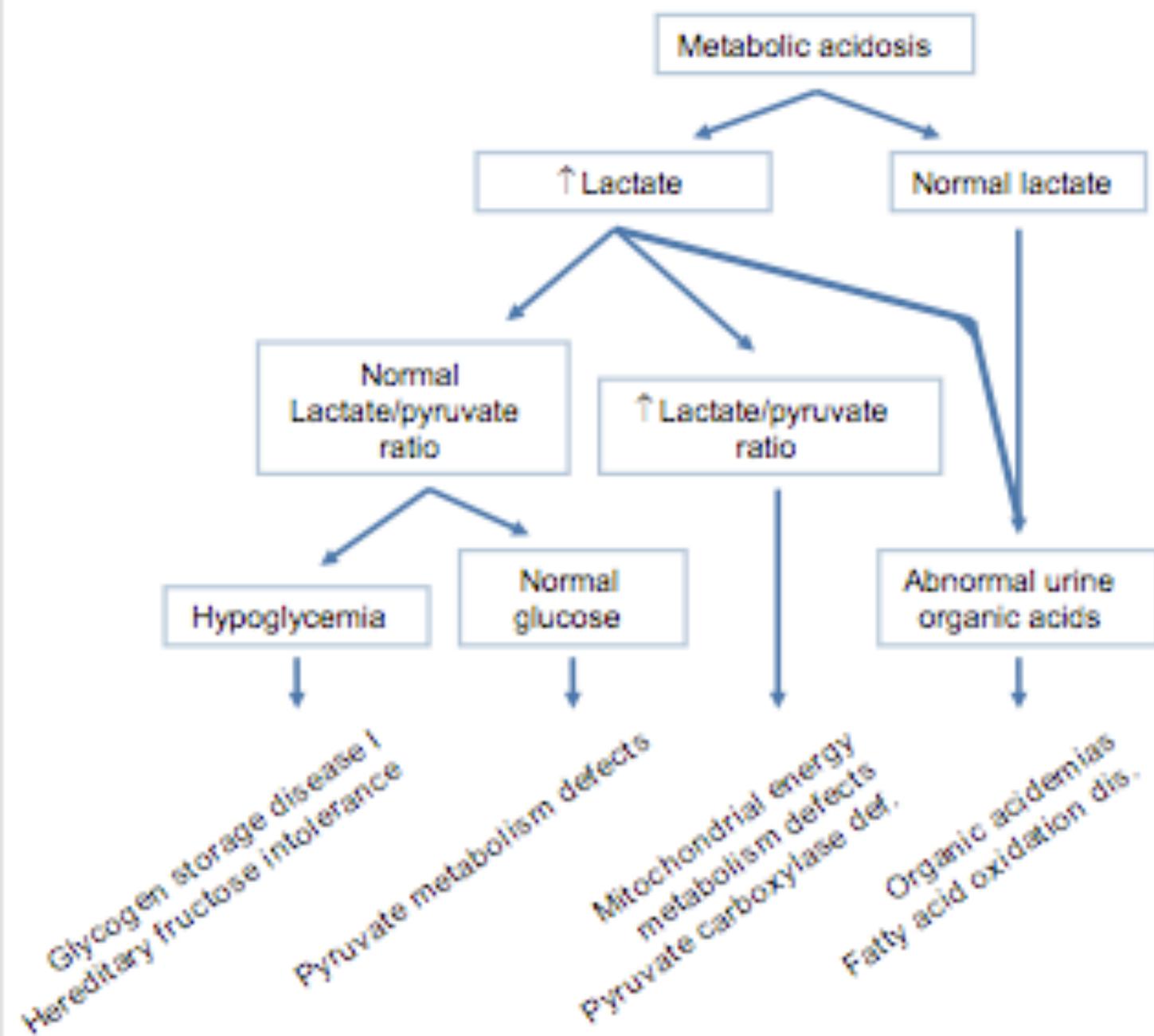
Quadri clinici

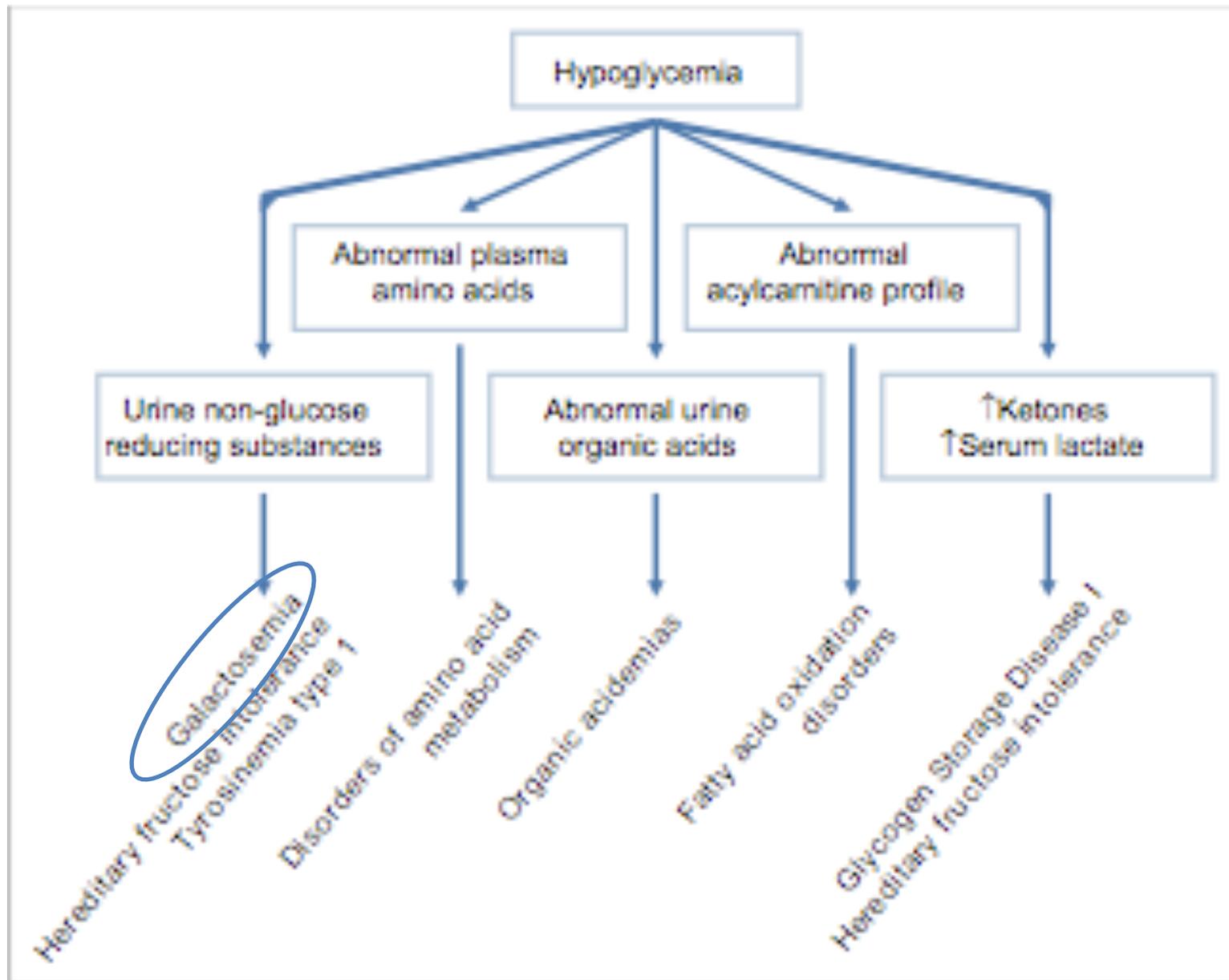
- Aspecifico: letargia, difficoltà dell'alimentazione, vomito, deterioramento acuto con quadri **tipo stato settico** che non rispondono alla terapia antibiotica.
- **Anomalie neurologiche**: ipotonia, convulsioni, encefalopatia
- **Acidosi metabolica**
- **Ipoglicemia** severa e persistente
- **Insufficienza epatica**
- **Anomalie morfologiche**
- **Anomalie cardiache**
- **Odore anomalo urine**

diagnosi

- Prenatale
- Screening neonatale (fenilchetonuria, galattosemia)
- Esami di primo livello: emocromo+f; elettroliti, Ca, P, Mg, EAB, ammonio, lattato, piruvato, profilo epatico, glicemia; nelle urine sostanze riducenti o chetoni.
- Esami di secondo livello: aminoacidi plasmatici, acidi organici urinari....







Screening neonatale

Le malattie metaboliche ereditarie sono un gruppo eterogeneo e complesso di malattie monogeniche, spesso dovute al blocco di una via metabolica del metabolismo intermedio (amminoacidi, lipidi, carboidrati). Le conseguenze cliniche di questo blocco sono spesso causa di grave morbilità e mortalità, soprattutto nella popolazione pediatrica.

Per molti di questi disordini è possibile una diagnosi precoce, già alla nascita, nel periodo asintomatico.

Il programma di screening, istituito con un'iniziativa legislativa regionale, opera dal 1980 la diagnosi precoce di alcune patologie congenite nei neonati dell'Emilia-Romagna e della Repubblica di San Marino.

Fino al 2011 le patologie sottoposte a screening erano:

- ipotiroidismo congenito (IC)
- fenilchetonuria (PKU) ed iperfenilalaninemie
- fibrosi cistica (FC; in atto dall'aprile 2001)

+

- galattosemia
- sindrome adrenogenitale congenita

Dal 2011 anche nella nostra Regione è iniziato il programma di “**screening metabolico allargato**” con la **spettrometria di massa (TANDEM MASS)** → oltre 40 malattie, stesso prelievo.

In E-R si testano attualmente 26 malattie.

Centro di Riferimento Regionale: Lab. Centralizzato S. Orsola Bologna

Una nuova tecnologia di screening: la tandem-mass spettrometria

Negli anni '90 Millington sviluppò una nuova tecnologia d'analisi che ha creato nuove importanti possibilità nella diagnostica delle Malattie Metaboliche: la tandem-mass spettrometria. Questa metodica consente, da un volume molto piccolo di materiale biologico, di misurare moltissime sostanze del metabolismo intermedio identificate in base alla loro massa. La metodica può identificare più di 30 metaboliti, ciascuno dei quali è potenzialmente un marker di una malattia metabolica.

- A) **Aminoacidopatie:** Fenilchetonuria (iperfenilalalinemie); malattie delle urine a sciroppo d'acero, Tirosinemia tipo I (epatorenale); Tirosinemia tipo II; Tirosinemia tipo III; omocistinuria; iperornitinemia;
- B) **Acidurie organiche:** Acidemia glutarica I; Acidemia isovalerica; acidemia propionica; acidemia metilmalonica; deficit di beta-chetotilasi; deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA-liasi (HMG);
- C) **Difetti di ossidazione acidi grassi:** Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCA D); Difetti della acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD); Difetti della idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHAD); deficit della proteina trifunzionale; deficit di uptake della carnitina; acidemia glutarica tipo II.

Concetti generali

PERCHE' UNA MALATTIA SIA OGGETTO DI SCREENING DEVE ESSERE:

-FREQUENTE NELLA POPOLAZIONE

-MANIFESTAZIONI GRAVI

-IDENTIFICABILE CON UN TEST SICURO ED ECONOMICO

-PROGNOSI DIPENDENTE DALLA PRECOCITA' DELLA DIAGNOSI

2 eccezioni:

Galattosemia: bassa incidenza (1/40.000 nati)

Fibrosi cistica: prognosi comunque grave

Il materiale che deve essere utilizzato per eseguire gli spot è fornito su richiesta dal centro esecutivo (laboratorio centralizzato) ed è costituito da:

- una striscia di carta assorbente speciale sulla quale sono disegnati sei cerchi,
- una scheda contenente i dati anagrafici e anamnestici del neonato,
- una busta per l'invio con apposita intestazione.

The image shows a highly blurred and pixelated version of a form, which is likely the anamnesis card mentioned in the text. The form is rectangular and contains several rows of text and checkboxes, but the content is illegible due to the low resolution and blurring. It appears to be a structured document with multiple sections and input fields.

COME FARLO?

Prelievo tra le 48 e le 72 ore di vita

Sempre almeno 2 poppate rilevate (5-10 ml), o colostro “visibile”

Prelievo dopo almeno 2 ore dalla seconda poppata

Costo/paziente: 59 €
(vecchio screening 40 €)

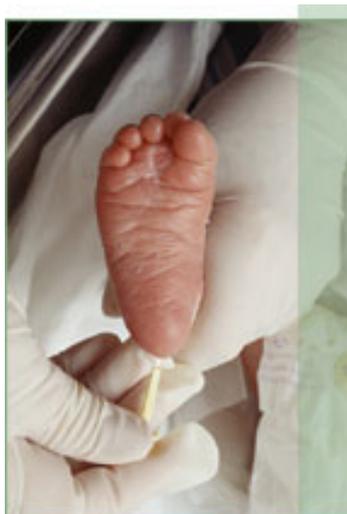


Figura 2.



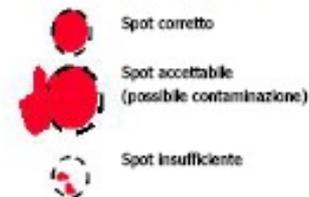
Figura 3.



Figura 4.



Figura 5.



L'esecuzione del prelievo prima delle 48 ore di vita risulta idonea per FIBROSI CISTICA, IPOTIROIDISMO E SINDROME ADRENO-GENITALE, ma non vi sono garanzie riguardo a FENILCHETONURIA E GALATTOSEMIA.

- Neonato di peso alla nascita inferiore di 1800 gr: eseguire 3 Guthrie Card: 3° gg; 14° gg; 30° gg.

- Casi particolari:

Neonato da trasfondere: eseguire il test sempre prima della trasfusione indipendentemente dall'ora di vita e ripetere dopo 7 giorni dalla trasfusione.

Neonato in NPT: eseguire test dopo 48 dalla sospensione di NPT.

Neonato a digiuno: eseguire il 1° test sempre, ripetere dopo 48 ore dall'inizio dell'alimentazione.

- Gemelli: eseguire il test separatamente per il rischio di confusione.

Modalità del prelievo: ~~SI~~ | ~~NO~~



Non toccare l'area di applicazione del campione

Non usare se danneggiato



LOT 6924112 W111 2015-05
REF 10530074 Rev.AA

Ente di provenienza

cognome neonato

nome neonato

cognome e nome materno

Ha subito trasfusioni Si No Ter. Caritina Si No
Ter. Cortisonica Si No Ter. Antibiotica Si No

Indirizzo del neonato

comune di residenza

Patologia Tiroidea Materna Si No

Etnia : Cau [] As [] A-Am [] Altro []
Campione fuori-screening []
Note:

CENTRO SCREENING NEONATALE
MALATTIE ENDOCRINO-METABOLICHE
REGIONE EMILIA- ROMAGNA

Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna S. Orsola - Malpighi
U.O. Laboratorio Centralizzato Dott. R. Motta Tel 051-6364409
U.O. Pediatria Prof. A. Pession tel. 051-6363887
Via G. Massarenti 9 40138 Bologna

peso (grammi)

settimane gestazione

VLBW

Sesso M F

Gemello

Data di Nascita

Ora di Nascita

Data Prelievo

Ora Prelievo

Alimentazione
Materna Mista Artificiale TPN

Post. TPN Post. TRASF

Richiamo []

TSH

170HP

IRT

<48 h. di vita

PHE

GAL

AA AC

C. Dieta []

AA AC

Phe GAL

comune di nascita del neonato

Tel. _____

FIRMA DEL RESPONSABILE DEL PRELIEVO
GE Healthcare Bio-Sciences Corp. 14 Walkup Drive Westborough, MA 01581-1019, USA
GE Healthcare Ltd Forest Farm Industrial Estate, Cardiff, CF14 7YT, UK

RIMUOVERE PRIMA DELLA SPEDIZIONE
14904257

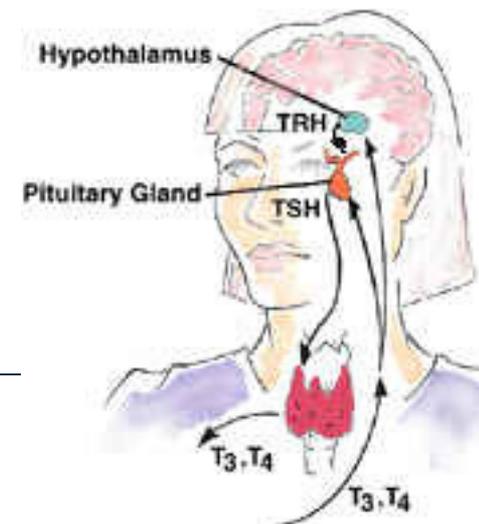
Ipotiroidismo congenito

Dal 1977 screening neonatale.

Incidenza 1/ 2.000-4.000 nati vivi.

F/M=2,5:1

Forme permanenti- forme transitorie



FORME PRIMITIVE

- **DISGENESIA TIROIDEA (90%) 1/4.500**
agenesia (30-35%)/ipoplasia (5-10%)
ectopia (45%)
- **DIFETTI DELL'ORMONOGENESI TIROIDEA (10%) aut rec 1/30.000**
 - difetto di captazione I
 - difetto di ossidazione I
 - difetto di incorporazione dello I nelle iodotironine
 - difetto di coniugazione delle iodotironine
 - difetto di tireoglobulina (1/4.000)
- **DIFETTO DEL RECETTORE DEL TSH aut rec**
- **RESISTENZA PERIFERICA AGLI ORMONI TIROIDEI (SD DI REFETOF)**

FORME SECONDARIE (TERZIARIE) (1/25.000-100.000)

DEFICIT DI TSH

DEFICIT DI TRH

FUNZIONI DEGLI ORMONI TIROIDEI

1. METABOLISMO

- BASALE: aumento del consumo di O₂ e della produzione di calore
- PROTEICO: aumento della sintesi proteica
se in eccesso: azione catabolica
- GLUCIDICO: aumento della gluconeogenesi e della glicogenolisi epatica
- LIPIDICO: aumento della sintesi, mobilizzazione e catabolismo dei lipidi

NB: gli ormoni tiroidei NON esercitano alcun effetto sul consumo di O₂ a livello cerebrale

2. DIFFERENZIAZIONE CELLULARE

3. ACCRESCIMENTO SOMATICO

Ipotiroidismo transitorio 10% dei casi

- carenza ambientale di iodio
- eccesso di iodio (amiodarone in gravidanza, eccesso di disinfettanti iodati, mdc iodati)
- ingestione materna in gravidanza di farmaci anti-tiroidei (metimazolo)
- passaggio transplacentare di anticorpi materni anti-tiroide
- prematurità, basso peso neonatale, sofferenza perinatale

IPOTIROXINEMIA TRANSITORIA DEL NEONATO

- IMMATURITA' ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TIROIDE
 - bassi valori di T4 nel funicolo
 - aumento neonatale precoce di TSH ridotto
 - diminuita risposta tiroidea al TSH
 - ridotto aumento postnatale dei livelli di T4
- BASSE CONCENTRAZIONI SIERICHE DI TBG

QUADRO DELLA LOW T3 SYNDROME (euthyroid sick syndrome)

Ridotta trasformazione di T4 in T3 nei tessuti periferici

- basse concentrazioni di T3 sierico
- alte concentrazioni di rT3 sierico

Concentrazioni di T4 variabili

Concentrazioni di TSH normali

CLINICA

SEGNI E SINTOMI PRECOCI

- macrosomia
- post-maturità
- ittero neonatale protratto
- alimentazione astenica
- maggior ampiezza delle fontanelle
- macroglossia
- ipotonia
- emissione ritardata di meconio, stipsi
- ernia ombelicale
- sonnolenza
- attività motoria ridotta
- bradicardia

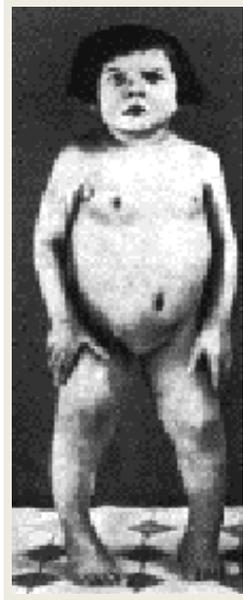


CLINICA



A DISTANZA DI QUALCHE SETTIMANA

- ipotermia
- capelli ad impianto basso, sottili
- cute fredda, giallastra, secca
- lineamenti grossolani del viso, naso a sella
- pianto roco
- nanismo disarmonico



DOPO MESI-ANNI

- bassa velocità di crescita staturo-ponderale
- età ossea ritardata
- nanismo disarmonico (arti + corti)
- cretinismo
- pubertà ritardata/anticipata

SCORE per diagnosi di ipotiroidismo congenito

ernia ombelicale	2
sexso femminile	1
pallore, ipotermia	1
facies tipica	2
macroglossia	1
ipotonia	1
ittero (>3 gg)	1
cute secca	1
fontanella posteriore aperta	1
stipsi	2
durata gestazione > 40 set	1
peso neonatale > 3,5 Kg	1

TOTALE 15

SCORE > 5 suggestivo di ipotiroidismo

DIAGNOSI

Screening su cartoncino : dosaggio solo TSH (v.n. < 10 micro UI/ml)

- I. primitivo: < T4, > TSH
- I. secondario: < T4, < TSH
- ridotta TBG: < T4, =TSH

Se screening positivo: **Dosaggio con metodo RIA** di TSH, T3, T4, fT3, fT4

Eventuale dosaggio TBG

Rx ginocchio: valutazione presenza-sviluppo del nucleo di ossificazione distale di femore (nucleo di Beclar) e prossimale di tibia

→ correlazione fra ritardo maturazione ossea e gravità del difetto ormonale

Ecografia tiroide, **Scintigrafia** tiroidea con I¹³¹ o Tc⁹⁹

TERAPIA

SOSTITUTIVA: L-tiroxina per os, al mattino, a digiuno, in unica dose

- il più precoce possibile
- dosaggi controllati, monitoraggio clinico-laboratoristico
 - FT4 e TSH: 1 volta/mese nei primi 6 mesi, ogni 3 mesi fino a 1 anno, poi ogni 6 mesi
 - EO neurologico: a 3-6-12 mesi e a 6 anni
 - Rx mano-polso sx: ogni 2 anni
 - Es oculistico a 1 anno
 - Esame audiometrico a 5 anni
- continuata per tutta la vita

Dosi raccomandate ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$):

0-3 mesi	8-10
3-6 mesi	8-10
6-12 mesi	6-8
1-3 anni	4-6
3-10 anni	4-5
>10 anni	3-4

In genere il T4 si normalizza piuttosto rapidamente mentre il TSH richiede almeno 4-6 settimane

Attenzione ai segni di ipertiroidismo: tachicardia, sudorazione, irritabilità, diarrea, tremori, < sonno



A



B

Figura 575-1. Ipotiroidismo congenito in una bambina di 6 mesi di età. La bambina presentava difficoltà di alimentazione nel periodo neonatale ed era stitica. Aveva una persistente secrezione nasale e la lingua era ingrossata; era estremamente letargica; non sorrideva, né aveva controllo del capo. A) Notare il volto gonfio, l'espressione ottusa e la fronte irsuta. Trascurabile captazione di radioiodio. Lo sviluppo osseo era quello di un neonato. B) Quattro mesi dopo il trattamento. Notare la diminuzione del gonfiore del viso, il diminuito irsutismo della fronte e l'aspetto vivace.

IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA o SINDROME ADRENO-GENITALE

gruppo di patologie autosomiche recessive dovute alla mancanza di uno degli enzimi che intervengono nella steroidogenesi surrenalica

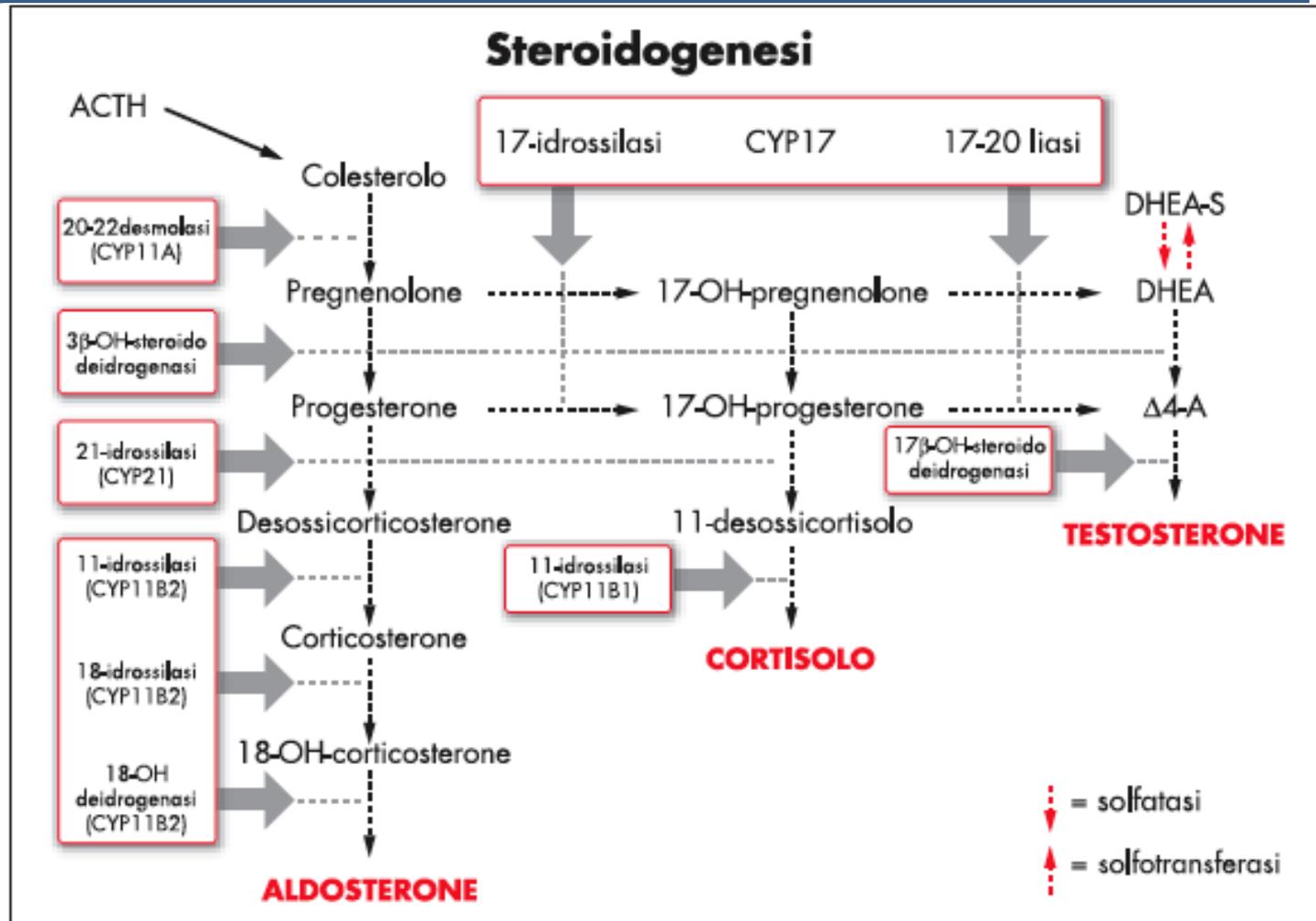


Figura 1. *Steroidogenesi surrenalica con le vie per la sintesi di progesterone e mineralcorticoidi (aldosterone), glicocorticoidi (cortisolo) e androgeni (testosterone). Gli enzimi codificati da un singolo gene sono rappresentati nei riquadri con freccia grigia. Le attività mediate da specifici citocromi P-450 (CYP) sono denominate in parentesi con il nome sistematico dell'enzima.*

GLUCOCORTICOIDI: struttura a 21 atomi di carbonio, detti anche 17-OH-corticosteroidi

Cortisolo.

Recettori intracellulari, azione a livello nucleare: sintesi delle proteine

- effetto catabolico (proteine): muscoli, cute, adipe, etc..
- effetto anabolico (zuccheri): fegato

Ritmo circadiano dei livelli plasmatici

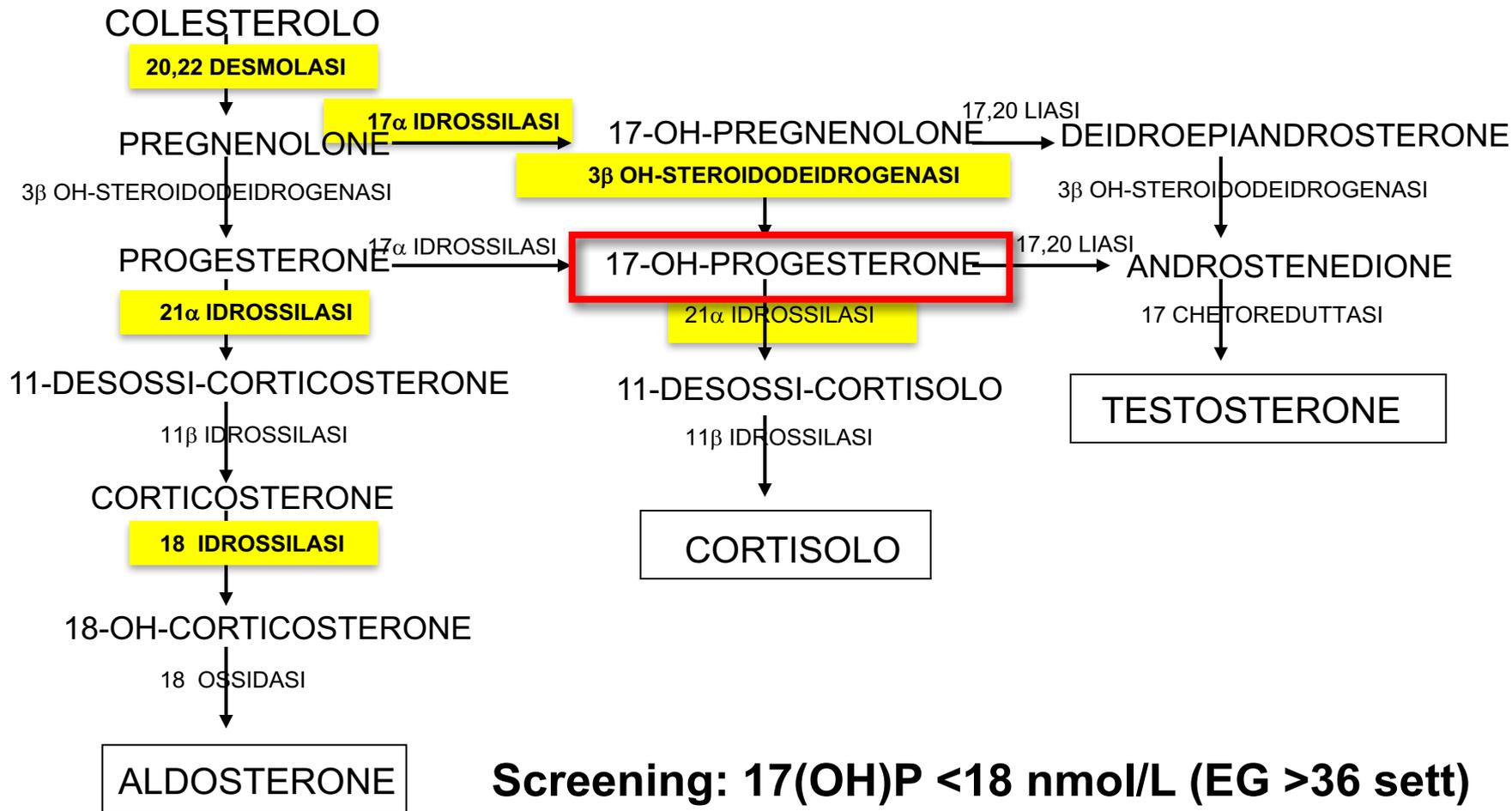
MINERALCORTICOIDI: aldosterone, corticosterone, 11 desossi-corticosterone (DOC)

Azione: omeostasi idroelettrolitica (tubulo distale rene): ↑ riassorbimento di Na (e di H₂O) ↑ escrezione di K

ANDROGENI: testosterone, androstenedione, deidroepiandrosterone (dhea)

IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA o SINDROME ADRENO-GENITALE

Anomalie della steroidogenesi (aut rec) → deficit di cortisolo → ↑ ACTH e CRH → iperplasia surrene



Screening: 17(OH)P <18 nmol/L (EG >36 sett)

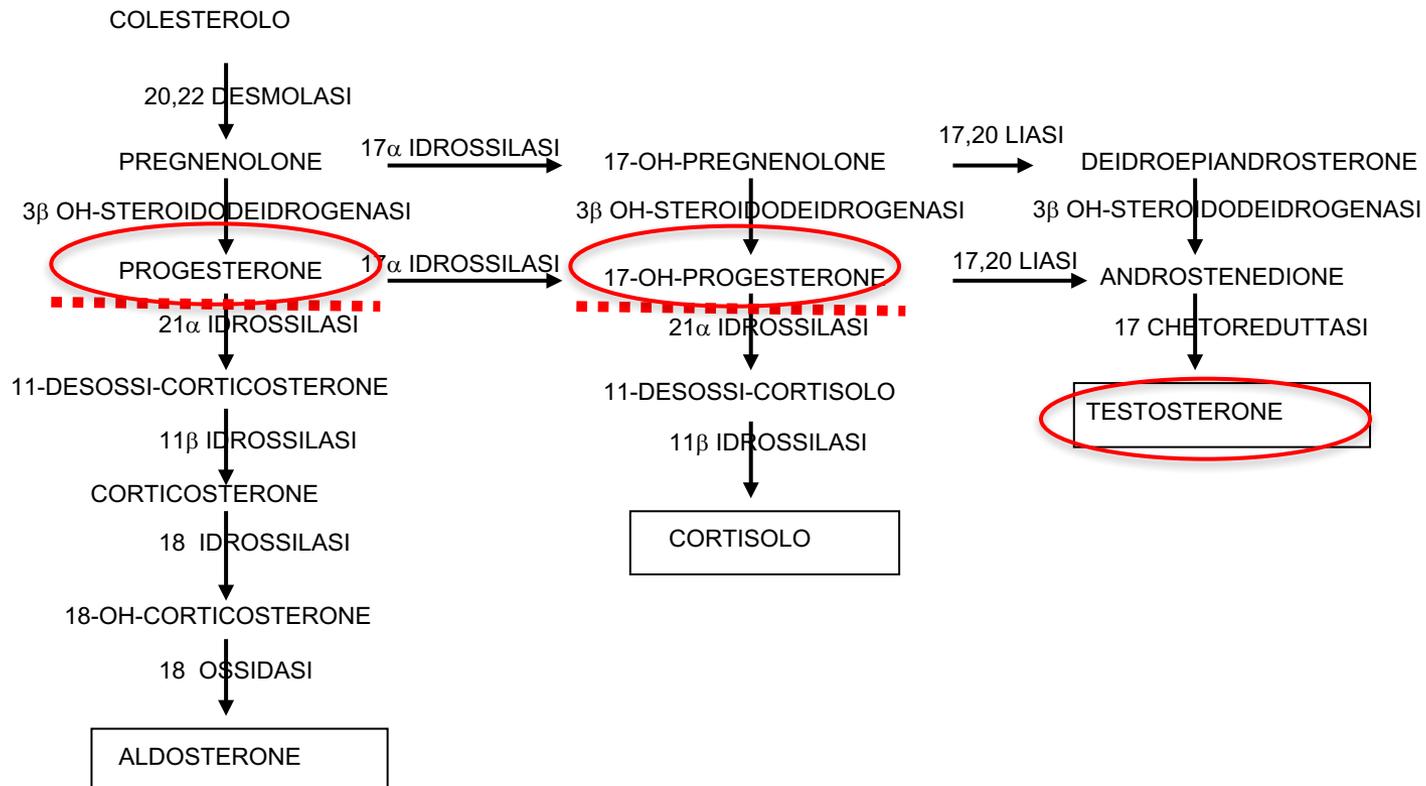
DEFICIT ENZIMATICI

1. 21 α IDROSSILASI

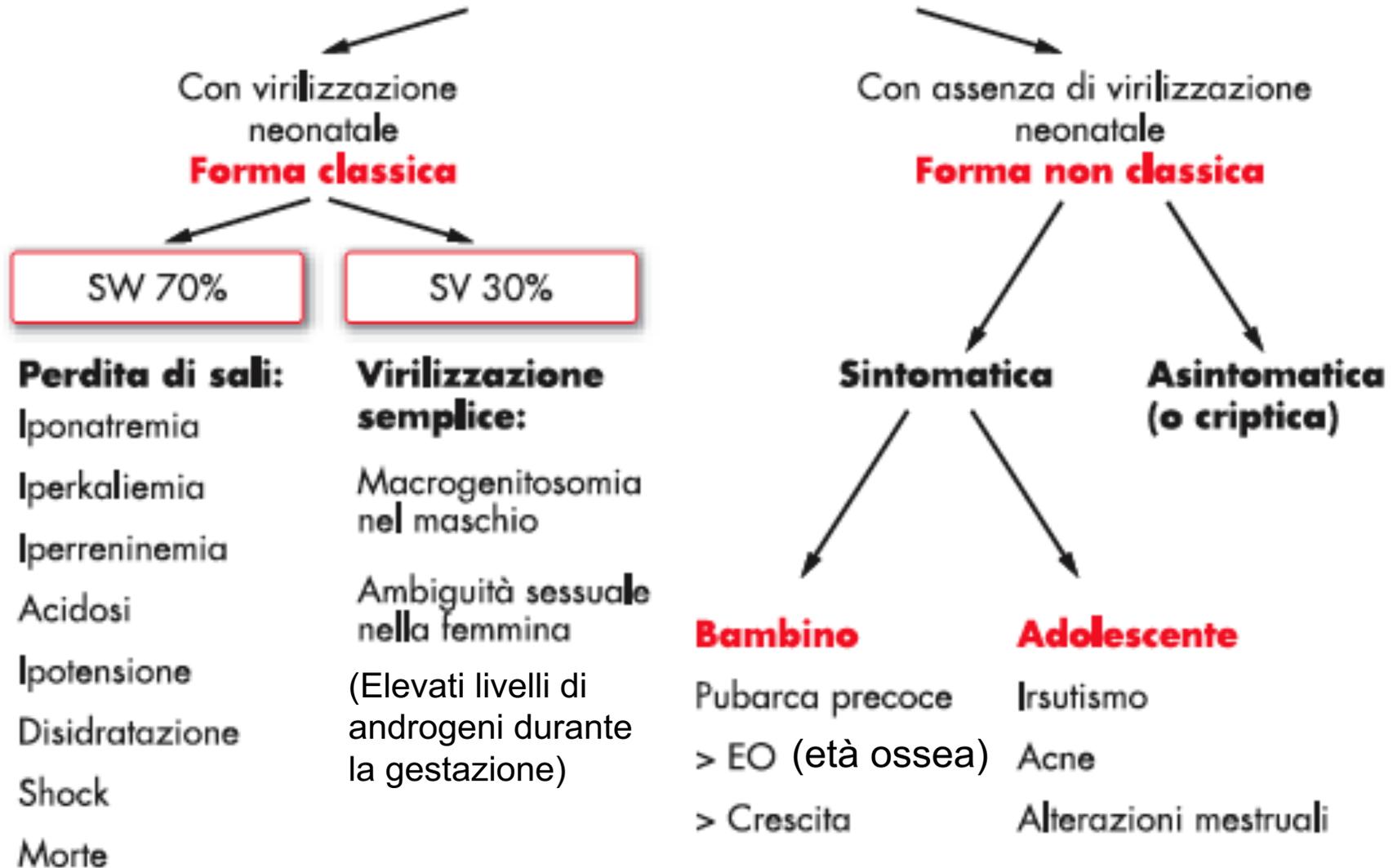
Responsabile del 95% dei casi SAG, PREVALENZA: 1/10.000-20.000

Cromosoma 6

NO produzione 11-desossicortisolo, 11-desossicorticosterone \rightarrow **ridotta sintesi di aldosterone e cortisolo, aumentata testosterone**



SAGC da deficit di 21-OH



Primi segni tra 6-14 giorni di vita:
l'incapacità di recuperare il peso alla nascita, scarso appetito, rigurgito continuo dei pasti, letargia, pianto flebile.

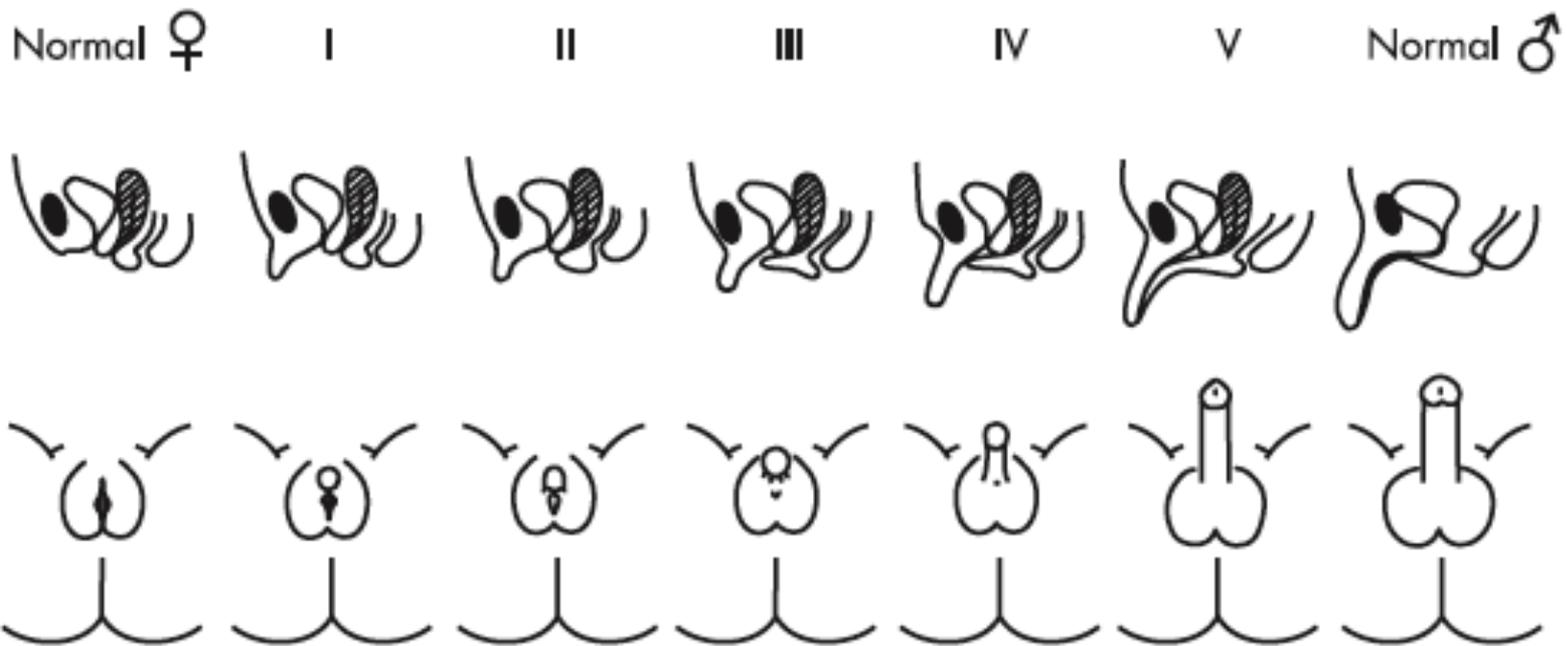
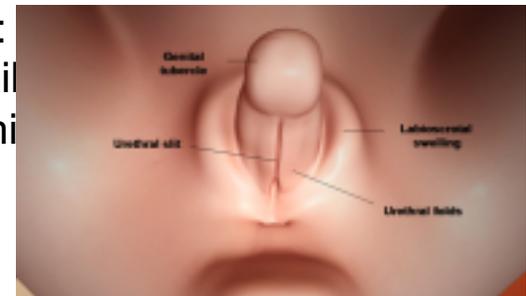


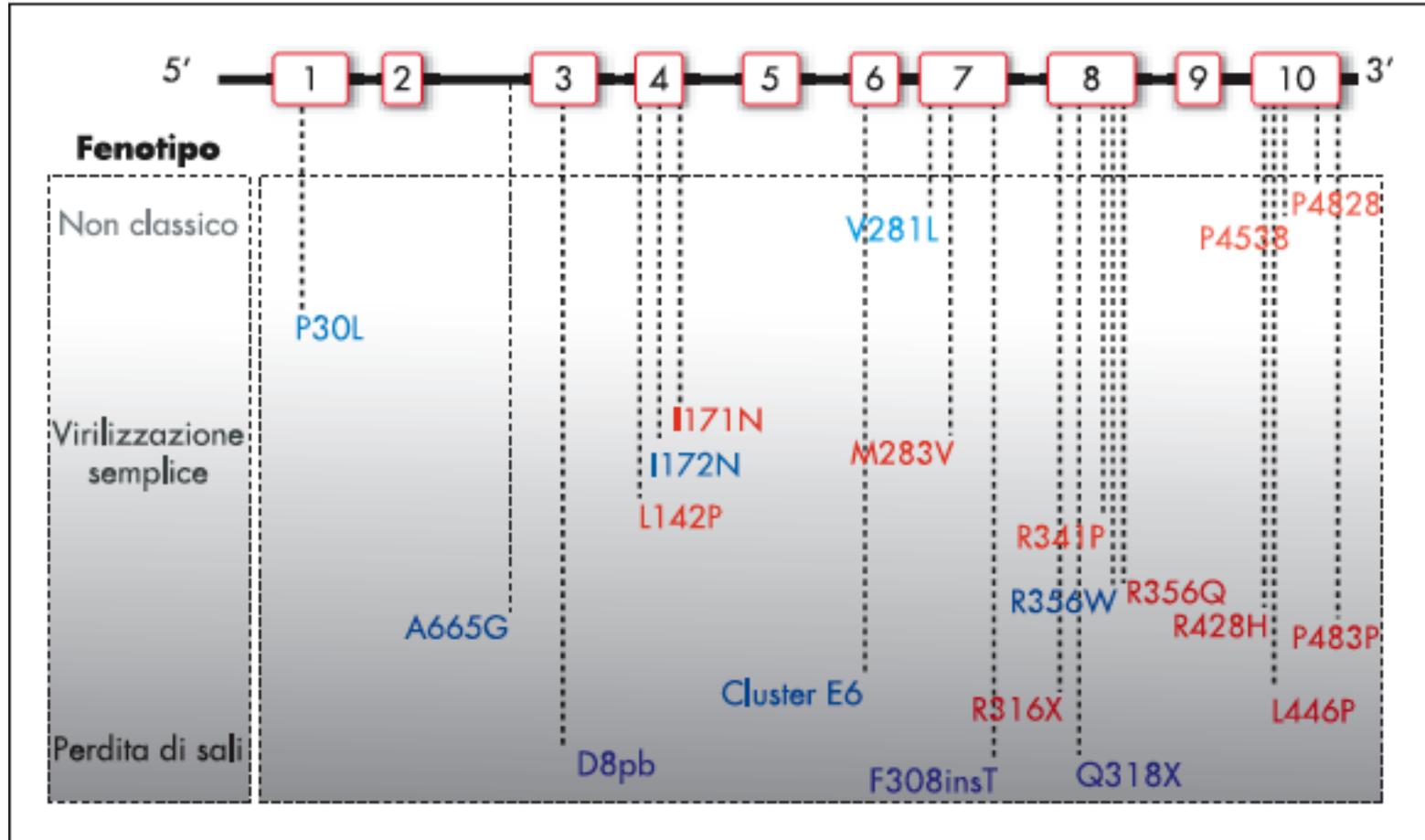
Figura 5. Gradi di virilizzazione secondo Prader (scala 0-6): Configurazione dei genitali normal femminili (sinistra-0) e maschili (destra-6) con i vari stadi di virilizzazione osservati nello pseudoermafroditismo femminile causato dall'iperplasia surrenale congenita. Grado I (semplice ipertrofia del clitoride), gradi II-IV (vari gradi di fusione labio-scrotale con formazione di seno uro-genitale), grado V (uretra peniena) (da: *Helvetica Paediatrica Acta* 1994;9:231-43, modificata).

Grado IV e V. Massimo grado di virilizzazione nella femmina: **pseudoermafroditismo femminile** → genitali esterni maschili e apparente criptorchidismo bilaterale. Più approfonditi esami dimostrano l'assenza dei testicoli e un cariotipo femminile normale. Genitali interni femminili.

Mentre le femmine con gradi IV-V di virilizzazione sono a rischio per l'attribuzione di sesso maschile, le pazienti con gradi I e II possono non essere riconosciute.



Variabilità fenotipica e correlazione fenotipo-genotipo:



DIAGNOSI:

- > 17-OH-progesterone plasmatico
> ACTH
- dosaggio precursori e testosterone (>)
 - se **perdita di Sali**: ipoNa, ipoCl, iperK, iperazotemia, > creatininemia
 - se forma non classica: 17-OH-progesterone normale ma >>> dopo somministrazione di ACTH (Test di stimolo)

Dg prenatale: dosaggio 17-OH-P nel liquido amniotico, ricerca mutazione su villi coriali

Dg neonatale: screening su cartoncino Guthrie (17-OH-P)

TRATTAMENTO

La somministrazione di glicocorticoidi, oltre a essere sostitutiva per le funzioni proprie del cortisolo, previene anche la progressiva virilizzazione nelle forme con iperandrogenismo. Per ottenere questo risultato, tuttavia, sono necessari dosaggi di mantenimento che eccedono la secrezione fisiologica

Per perdita di sali:

IDROCORTISONE 20-25 mg/m²/die in 3 dosi (dose doppia o tripla in corso di stress, febbre)

9- α -FLUOROIDROCORTISONE 0,05-0,2 mg/die in 2 dosi

NaCl (1-2 g/die) nel lattante

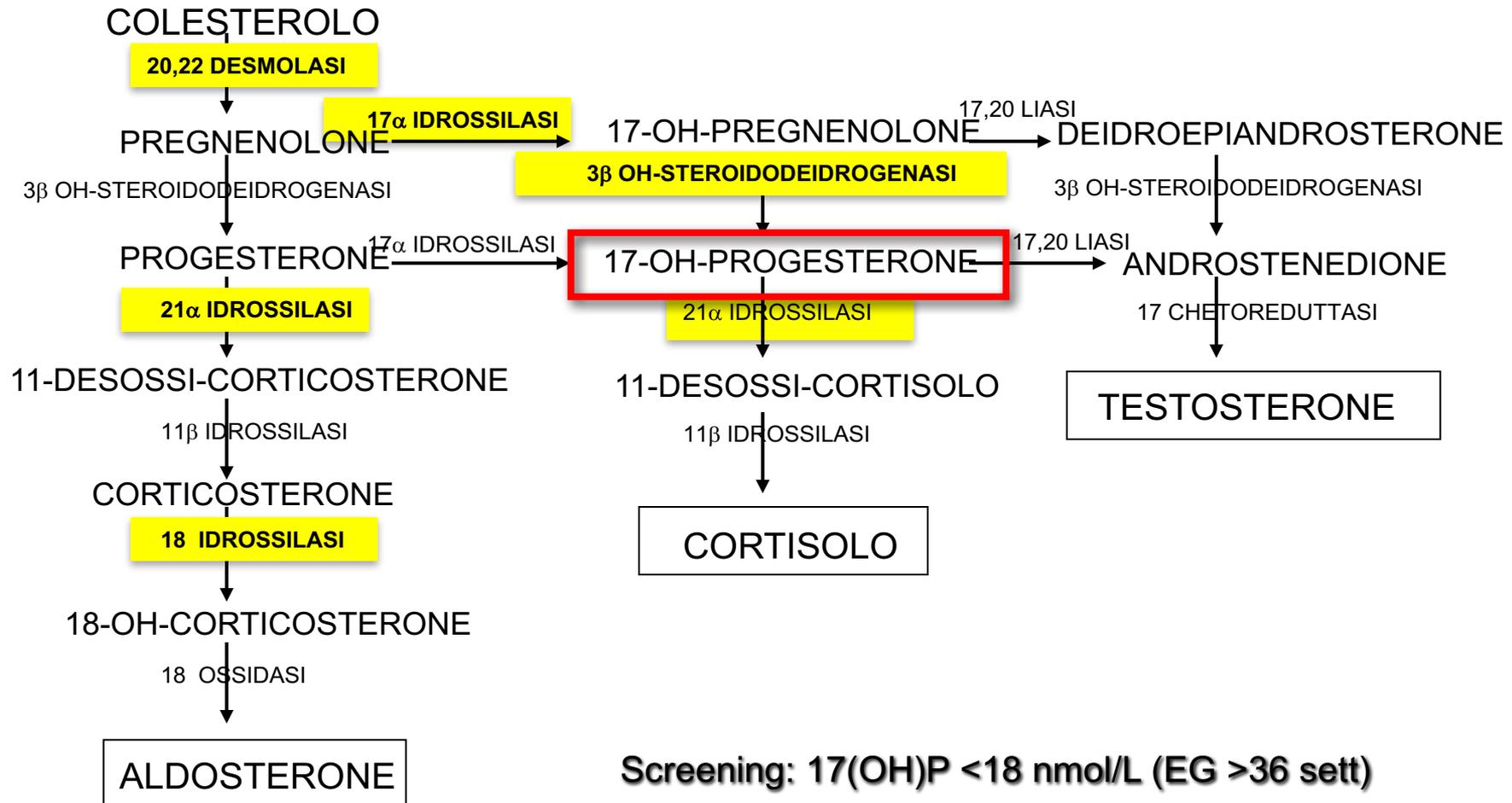
Chirurgia per ipertrofia clitoridea

TERAPIA PRENATALE

Desametasone per os 20 μ g/kg dalla 6[°] settimana di gestazione fino al prelievo dei villi coriali e fino a termine di gravidanza se cariotipo XX

IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA o SINDROME ADRENO-GENITALE

Anomalie della steroidogenesi (aut rec) → deficit di cortisolo → ↑ ACTH → iperplasia surrene

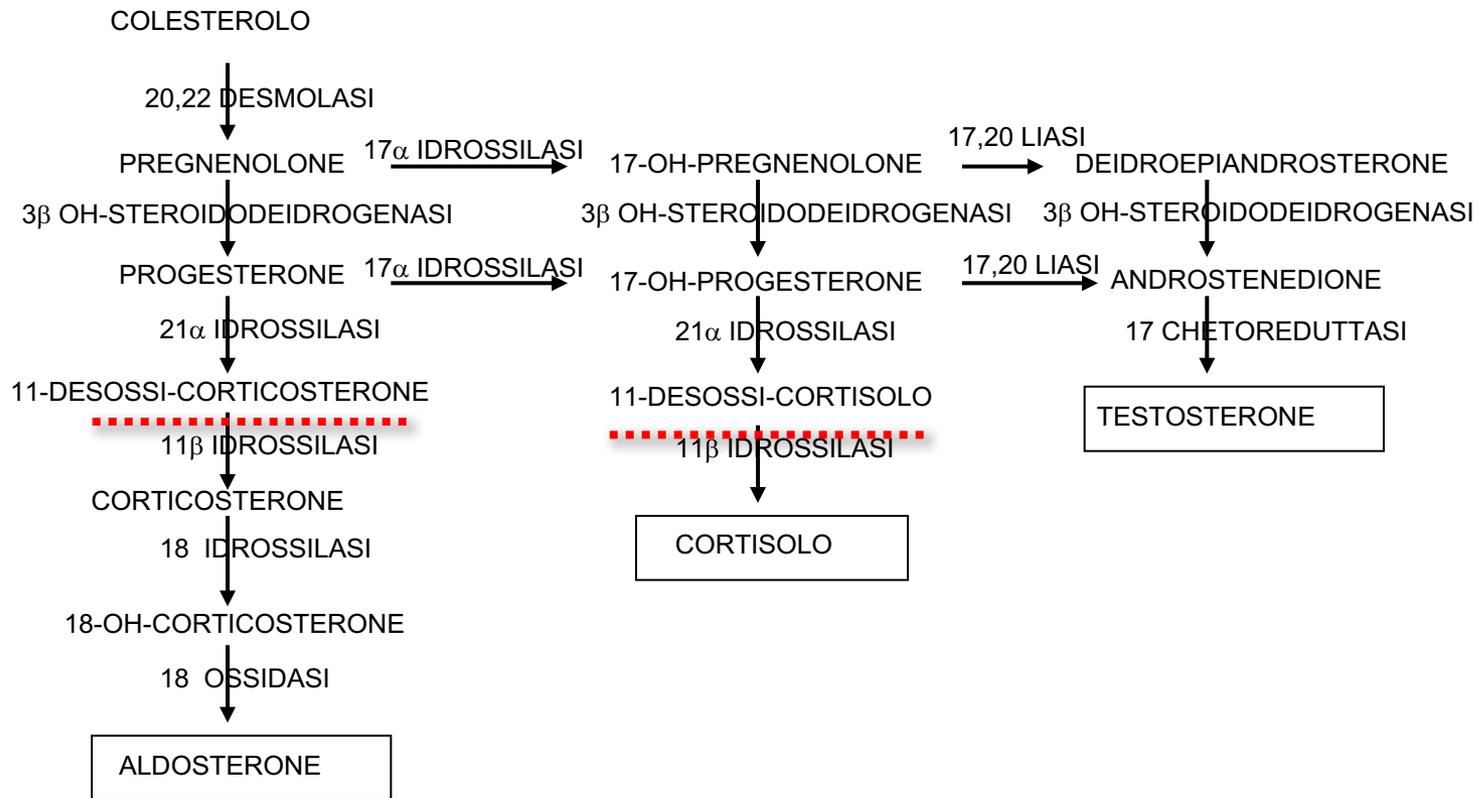


11 β IDROSSILASI crom 8

NO produzione di CORTISOLO e CORTICOSTERONE

ACCUMULO di 11-DESOSSI-CORTISOLO, 11-DESOSSI-CORTICOSTERONE

CLINICA: virilizzazione, pseudoermafroditismo femminile
ipertensione (DOC)

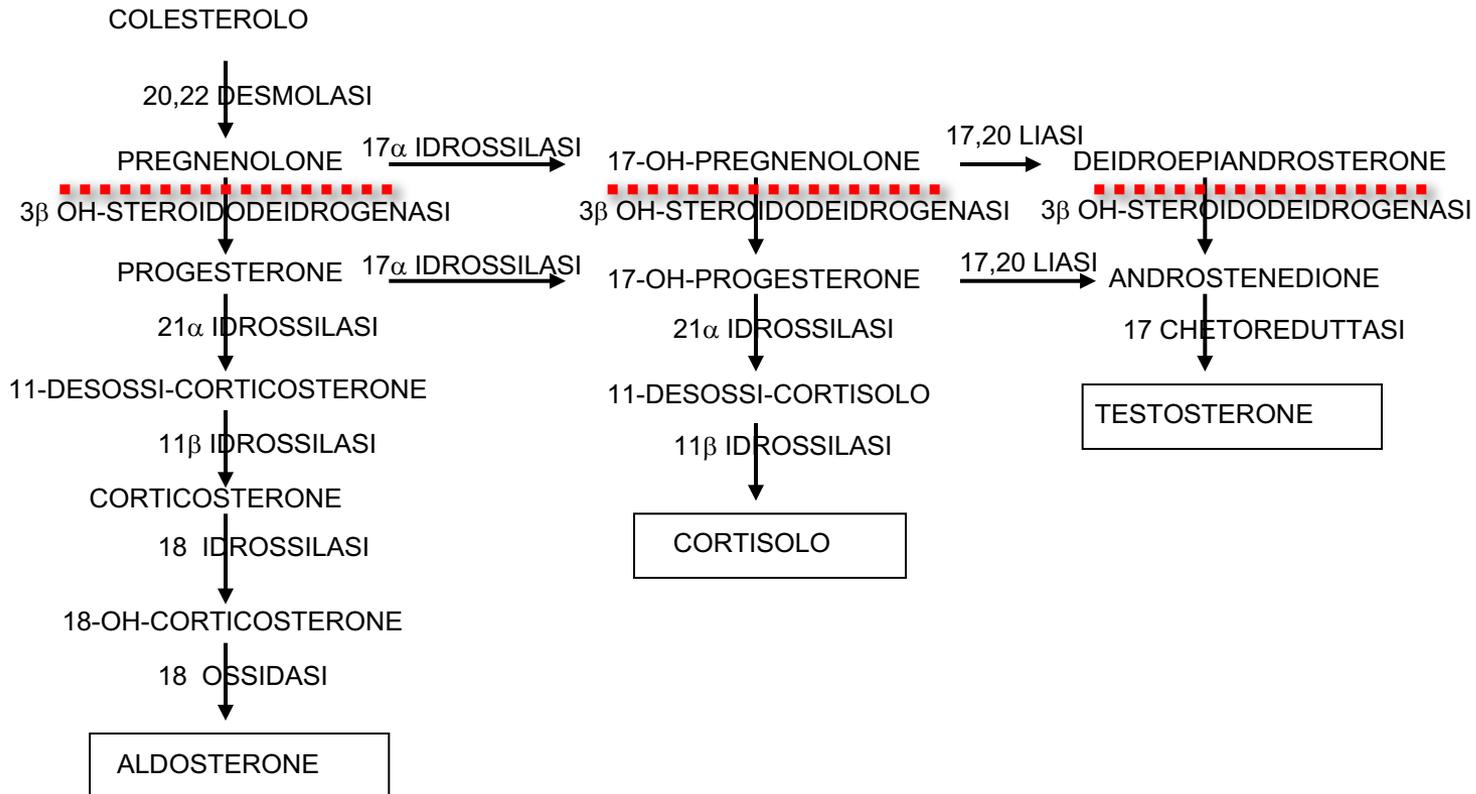


3 β OH-STEROIDODEIDROGENASI crom 7-10

NO produzione di PROGESTERONE, 17-OH-PROGESTERONE, ANDROSTENEDIONE
ACCUMULO di PREGNENOLONE, 17-OH-PREGNENOLONE, DEIDROEPIANDROSTERONE

CLINICA: maschi ipovirilizzati, ipospadia, femmine solo lievemente virilizzate
perdita di Sali

Esistono forme ad espressione tardiva, senza perdita di Sali



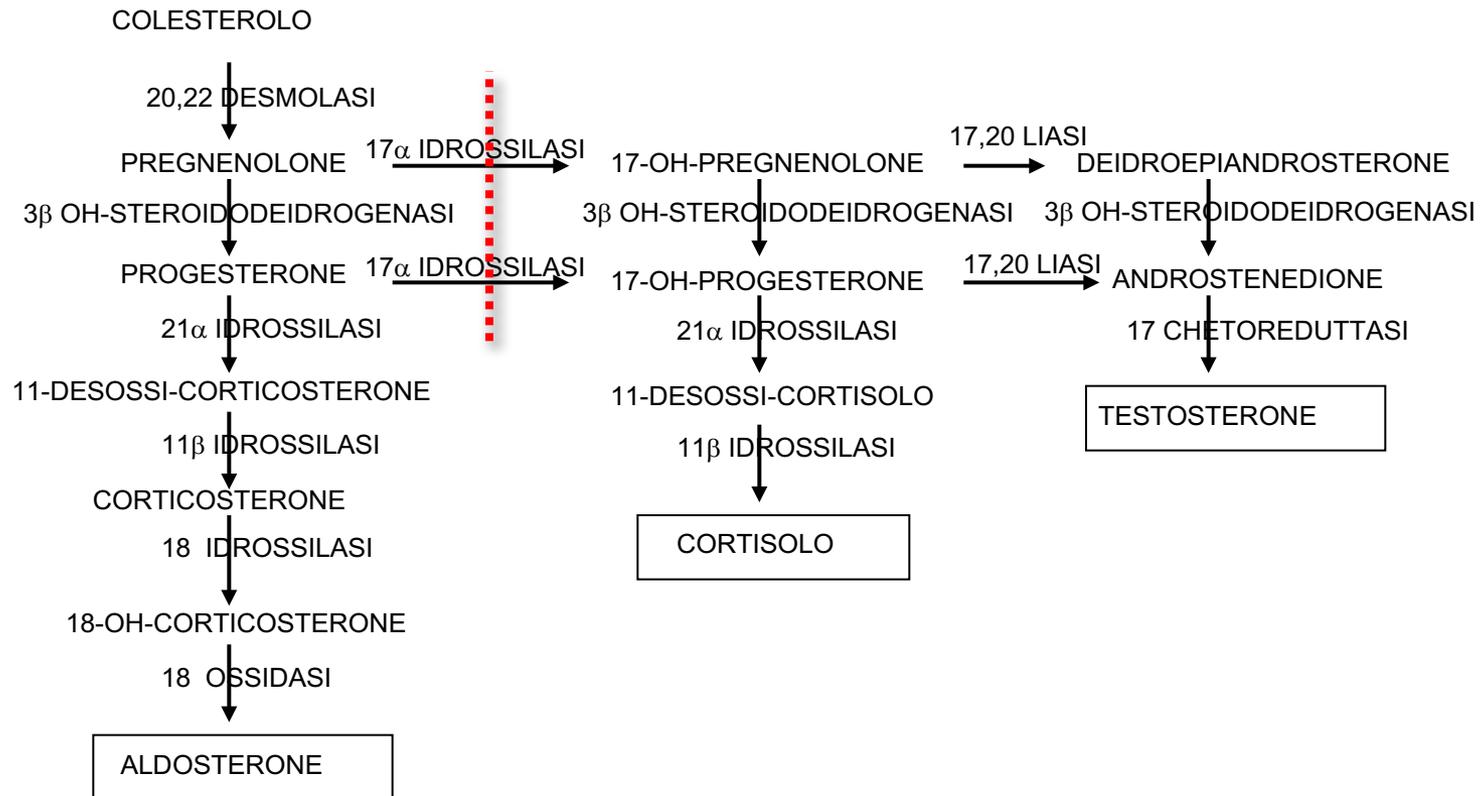
17 α IDROSSILASI crom 10

Difetto enzimatico sia nel surrene che nelle gonadi

NO produzione di ANDROGENI e CORTISOLO

ACCUMULO di PROGESTERONE, PREGNENOLONE, 11-DESOSSI-CORTISOLO \rightarrow MINERALCORTICOIDI

CLINICA: **pseudormafroditismo maschile, mancato sviluppo puberale nelle femmine**
ipertensione



20,22 DESMOLASI crom 15

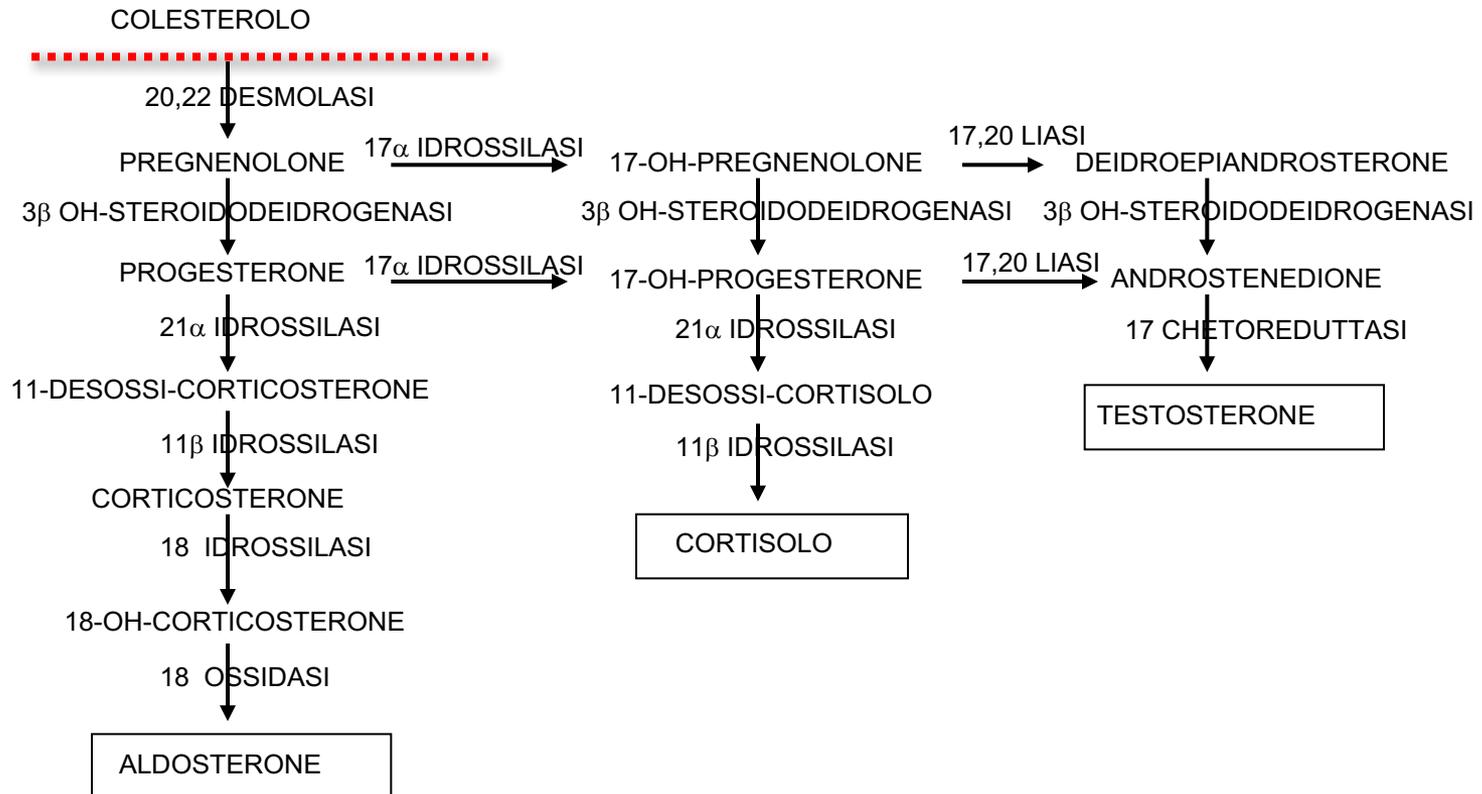
Anche detta iperplasia surrenale lipoidea o malattia di Prader

NO produzione tutte le 3 linee ormonali nel surrene, e di androgeni nelle gonadi

ACCUMULO di COLESTEROLO

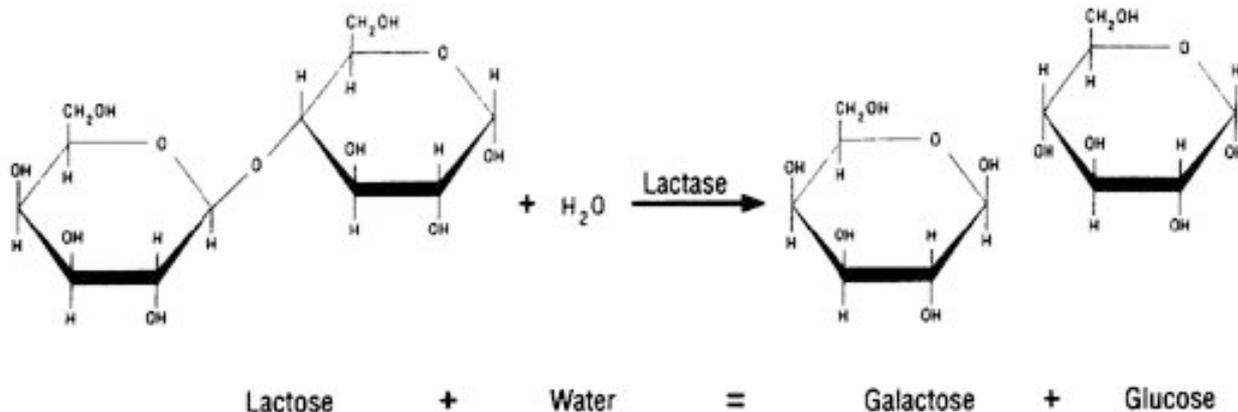
CLINICA: **femminilizzazione testicolare, femmine normali**

Perdita di sali



galattosemia

- Autosomica recessiva
- gruppo di malattie metaboliche genetiche rare, caratterizzate da un difetto del metabolismo del galattosio: malattia grave potenzialmente fatale (galattosemia classica, deficit di galattosio-1-fosfato uridiltransferasi); forma lieve rara (deficit di galattochinasi); forma molto rara di gravità variabile (deficit di galattosio epimerasi)
- L'incidenza annuale della galattosemia classica è stimata tra 1/40.000 e 1/60.000 nei paesi occidentali.



Galattosemia: clinica e diagnosi

Quadro acuto: ittero, epatosplenomegalia e insufficienza epatica, difficoltà alimentazione, vomito, ipoglicemia, letargia, irritabilità, convulsioni, cataratta, aumentato rischio di sepsi da E.coli



Evoluzione cronica (entro pochi giorni-settimane danno irreversibile): cirrosi e ritardo mentale

→ Sostanze riducenti nelle urine diverse dal glucosio

→ Screening/diagnosi dosaggio attività GALT

Galattosemia: terapia e prognosi

- **Dieta** priva di galattosio: formule senza lattosio (soia) e dieta per tutta la vita priva di galattosio e disaccaridi che lo contengono
- Prognosi: spesso anche con la dieta lieve ritardo neurocognitivo ma si evitano i gravi e irreversibili danni a fegato cervello rene e occhi.

Fenilchetonuria (pku)

- assenza/malfunzionamento della fenilalanina idrossilasi, enzima che catalizza la trasformazione della fenilalanina in tirosina
- L'incidenza negli USA è di circa 1/16000 nati vivi. La PKU classica è trasmessa come tratto autosomico recessivo.
- se non trattata, causa rapidamente un grave ritardo mentale, verosimilmente dovuto all'accumulo di fenilalanina nel sangue

La fenilalanina si trova in tutti i cibi contenenti proteine, ne sono quindi più ricchi i cibi ad alto contenuto proteico quali carne, uova, pesce, latte e latticini. In realtà per i pazienti con fenilchetonuria anche il contenuto proteico (e di fenilalanina) presente in un piatto di pasta o riso risulta spesso eccessivo

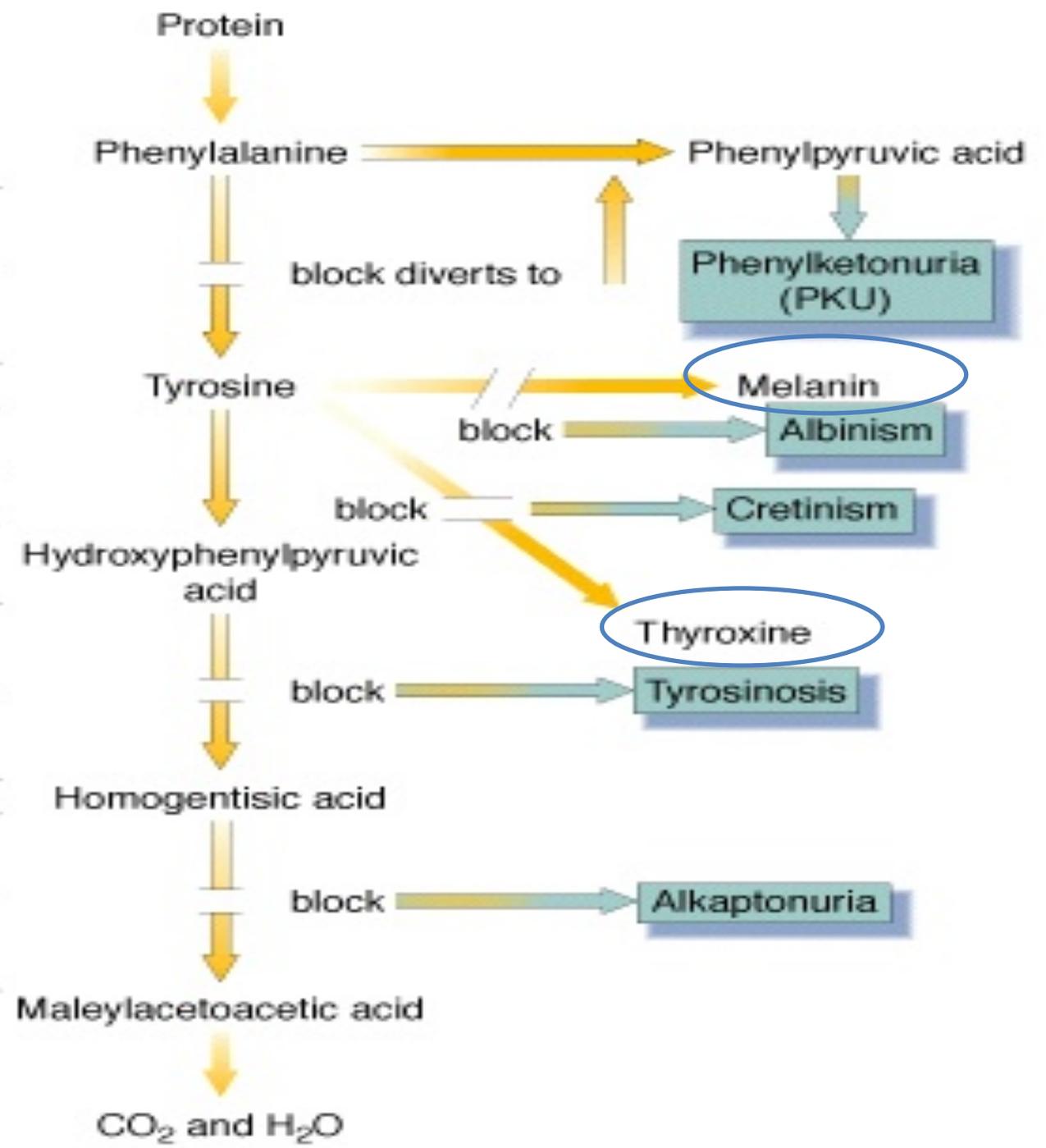
Enzymes

Phenylalanine hydroxylase

Transaminase

Hydroxyphenylpyruvic acid oxidase

Homogentisic acid oxidase



Phenylketonuria (PKU)

Melanin
Albinism

Cretinism

Thyroxine
Tyrosinosis

Alkaptonuria

CO₂ and H₂O

- Asintomatici alla nascita
- capelli biondi, cute chiara, ritardo mentale grave; decesso precoce
- Soggetto trattato dalla nascita:
 - Pelle e capelli chiari; assenza di ritardo mentale; normale prospettiva di vita; gravidanze normali se in dietoterapia

tolleranza: un paziente in cui l'enzima è assente tollererà solo minimi introiti di fenilalanina con la dieta (circa 350 mg al giorno, che corrispondono ad esempio a 40 g di mozzarella o a 1 hg di pastasciutta) e verrà identificato come forma classica

CLASSIFICAZIONE DELLA FENILCHETONURIA (PKU)

Categoria	Livelli di Phe* in dieta libera	Quantità di Phe tollerata
PKU classica	> 20 mg/dl	300-350 mg/die
PKU moderata**	10-20 mg/dl	350-500 mg/die
PKU lieve**	6-10 mg/dl	400-600 mg/die
Iperfenilalaninemia persistente	2-6 mg/dl	Controlli, non dieta

*Valori normali fino a 2 mg/dl; **In chi risponde al BH₄ non serve la dieta

Gravidanza e fenilchetonuria.

La dieta, in questa fase richiede particolari restrizioni e attenzioni in quanto la placenta è, per sua natura, un potente concentratore di aminoacidi (meccanismo di nutrimento per il feto) e quindi concentra anche la fenilalanina nel sangue del feto. La fenilalanina risulta essere un **potente teratogeno** per il nascituro e quindi i valori plasmatici di fenilalanina delle madri devono restare necessariamente molto bassi tali, da non essere tossici una volta concentrati dalla placenta.

La dieta va iniziata almeno tre mesi prima del concepimento e continuata durante tutta la gravidanza

Malattia delle urine a sciroppo d'acero

- Autosomica recessiva; 1:250.000.
- Deficit di chetoacido deidrogenasi a catena ramificata o Leucinosi
- Alterato il catabolismo degli aminoacidi a catena ramificata (leucina, isoleucina e valina) → accumulo: sintomatologia neurologica
- Inizia nella prima settimana di vita con difficoltà dell'alimentazione, letargia, convulsioni, ipertonia, coma

Odore da sciroppo d'acero delle urine per la presenza degli aminoacidi

Diagnosi definitiva col dosaggio degli aminoacidi plasmatici.

La terapia d'urgenza della forma acuta si basa su interventi detossificanti meccanici (dialisi, emofiltrazione) e/o sulla dieta ipercalorica priva di aminoacidi ramificati, che deve essere mantenuta per tutta la vita.

La terapia a lungo termine prevede una dieta rigorosa con apporto ridotto di aminoacidi ramificati. È possibile la diagnosi prenatale.