

Svolgimento dell'attività di ricerca presso l'Unità Operativa di Malattie Metaboliche nel periodo aprile 2018 - febbraio 2019

Dr. Marcello Bellusci, Pediatra con sub specializzazione in Patologia Metabolica

Riassunto

Il mio progetto di ricerca e di collaborazione con l'Unità di Patologia Metabolica del OPBG era stato orientato su tre aree (Screening neonatale esteso, difetti metabolismo amminoacidi ramificati, reti europee di ricerca) inter-relazionate tra di loro e sulle quali avevo sviluppato esperienza nel mio precedente incarico come medico di ruolo presso il centro europeo di riferimento di Pat. Metabolica dell'Ospedale Universitario "12 de Octubre" di Madrid.

L'approccio è stato inizialmente clinico, con la presa in carico dei pazienti fin dall'epoca neonatale. I neonati con sospetta metabolopatia, per positività allo screening neonatale o per l'insorgenza precoce dei segni di malattia, sono stati da me accompagnati in tutte le fasi del processo di cura, dalla fase critica in terapia intensiva, passando all'educazione familiare per la gestione a domicilio fino al follow-up in ambulatorio. Alcuni di questi pazienti sono stati seguiti durante l'iter di inserimento in lista trapianto di fegato (in particolare gli affetti da acidemia organica, difetto del ciclo dell'urea, leucinosi), in stretta collaborazione con il centro trapianti di fegato ed il gruppo clinico per il trapianto nel paziente metabolico (neuroradiologia, anestesia, epatologia, chirurgia epatica, pat. metabolica, psicologia, nefrologia).

Come da programma, è stato creato il gruppo di lavoro multidisciplinare sulla gestione peri-operatoria del trapianto di fegato nei pazienti affetti da disturbo del ciclo dell'urea, acidemia organica e leucinosi. A questo gruppo hanno partecipato le unità operative di Pat. Metabolica, Anestesia e Rianimazione, Chirurgia epatica, Gastroenterologia ed Epatologia. Il gruppo si è posto l'obiettivo di analizzare i risultati della gestione metabolica-anestetica-chirurgica del paziente con malattia metabolica sottoposto a trapianto di fegato presso l'OPBG.

Dopo aver realizzato una revisione esaustiva della letteratura esistente, ho proposto alla parte operativa del gruppo (Pat.metabolica, Anestesia e Rianimazione) una serie di variabili da raccogliere. Dopo decisione collegiale sulle variabili da includere, ho creato un form per la raccolta dati. I dati raccolti dal gruppo sono stati da me elaborati, con una approfondita analisi statistica. Ho quindi presentato i risultati al gruppo di lavoro esteso a tutte le unità medico-chirurgiche interessate nel percorso trapianto di fegato in ospedale. Si è deciso di raccogliere ulteriori variabili a completamento e dalla discussione collegiale sono nati spunti per la stesura di un articolo scientifico con titolo "Perioperative Management Of Liver Transplantation For Organic Acidemia, Urea Cycle Disorders And Maple-Syrup Urine Disease". L'analisi retrospettiva dei vari interventi (preparazione al trapianto e gestione del digiuno, equilibrio metabolico ed emodinamico intraoperatorio, uso di farmaci, rialimentazione) e il confronto multidisciplinare sugli stessi sono

stati valutati da tutti i partecipanti come molto produttivi. Infatti, oltre ad aumentare la conoscenza e la consapevolezza del gruppo sui risultati raggiunti, la gestione dei momenti critici e delle complicatezze, questo lavoro ha anche favorito la presentazione più completa della nostra esperienza a colleghi italiani e di altri paesi europei che hanno mostrato interesse. La nostra casistica si è dimostrata tra le più numerose e più positive a livello internazionale. Questo progetto ha messo in relazione tra le 3 aree obiettivo del mio progetto di ricerca (screening neonatale, acidemie organiche, reti europee di ricerca).

Il lavoro è stato presentato a 2 congressi nazionali. Al congresso della Società italiana per lo studio delle malattie metaboliche, il lavoro è stato selezionato come presentazione orale. Un ulteriore lavoro è stato presentato in collaborazione con le colleghi dietiste dell'U.O. Patologia Metabolica inerente al management dietetico post trapianto. L'obiettivo da qui alla fine del contratto di ricerca è la pubblicazione del lavoro stesso su una rivista di impatto.

Screening Neonatale

Lo screening neonatale esteso è per decreto-legge obbligatorio su tutti i nati in Italia e l’U.O. Patologia Metabolica è stata designata centro regionale clinico di riferimento, oltre ad aver stipulato un convegno per la gestione clinica dei pazienti di altre regioni del centro Italia. Il mio contributo è stato quello di collaborare alla presa in carico dei pazienti in vari livelli (reparto, consulenze in neonatologia, reperibilità telefonica) e di confrontarmi inoltre con i miei colleghi sulle soluzioni da adottare alla luce dei risultati che stanno emergendo in itinere. Su indicazione del mio tutor e sulla base delle mie pregresse esperienze, ho creato un database che include le principali variabili dell’attività di screening neonatale. Successivamente ho raccolto e inserito i dati del lavoro svolto dall’U.O. durante gli anni 2017 e 2018. Le variabili incluse sono state: ID-screening, dati anagrafici, data segnalazione, data di prima presa in carico, markers positivi allo screening, screening confermato (si/no), markers di conferma diagnostica, regime di ricovero o ambulatorio, diagnosi biochimica, test genetico, diagnosi alternativa, riassunto biochimico-clinico, altro. Questo tipo di raccolta dati è utile per poter valutare il carico assistenziale del programma screening sull’U.O. e i risultati del programma stesso (falsi positivi, diagnosi alternative, livelli decisionali). Questi dati sono utili anche per poter dare un feedback al centro screening che, dopo la segnalazione dei casi positivi al centro clinico, perde il contatto con il paziente.

| Home | Inserisci | Disegno | Layout di pagina | Formule | Dati | Revisione | Visualizza | Condividi | Commenti |
|------|--------------|---------|------------------|--------------|----------------|-------------------------------------|---|--|--|
| L8 | ▲ | ▼ | ✖ | ✓ | fx | (lieve deficit GALT allo screening) | | | |
| 1 | ID Screening | Cognome | Nome | Data nascita | Centro nascita | Data comunicazione | Data presa in carico - visita | Markers Screening | S. Confermato S/No |
| 2 | 2018 | 2018 | 2018 | 2018 | 2018 | 2018 | 2018 | 2018 | 2018 |
| 3 | | | | 08/04/18 | | 08/05/18 | acilcarnitine (non specificato) | 0% | |
| 4 | 330668 | | | | | | cd 0.1 (Basso) C0/C16 | 0% | afisita pernattale con ssp meconio in ECMO, acilcarnitine normalizzata poi |
| 5 | 334467 | | | 01/05/18 | 08/05/18 | 12/05/18 | aminoacidi non specifici (Biot, citrullina, ratio phen/uridilico) | 0% | Afisia |
| 6 | 320727 | | | | 04 gen | 10 gen | 17 gen | Arg. 17.8.6.5g. 16 g | geno in carico al telobordo di interto a fgg e messo a dieta!! già a dieta |
| 7 | 333007 | | | 20/04/18 | 30/04/18 | 02/05/18 | Arg. GAL 8.9 (6.5) GALT 1.1 (0.5); 7gg-15.8 (6.5) galattosio 2+ | 0% | genetica dei genitori GALT e GALT in eterotigoti |
| 8 | 320817 | | | | 21 feb | | 20 apr | Arg. 13.2.2.5; Rgt. 8.7; K.O. 24gg 4.5.3.4 | in refertazione |
| | | | | | | | Arg. 13.2.2.5; Rgt. 8.7; K.O. 24gg 4.5.3.4 | 0% | lieve deficit GALT allo screening |
| | | | | | | | Arg. 13.2.2.5; Rgt. 8.7; K.O. 24gg 4.5.3.4 | 0% | restante corretta l'evoluzione documentato per esempio da parte della genetica dei genitori GALT e GALT in eterotigoti |
| | | | | | | | Arg. 13.2.2.5; Rgt. 8.7; K.O. 24gg 4.5.3.4 | 0% | 19/04 viene nominata IAH ma ha avuto galattosuria + |

Data base screening neonatale

Acidemie Organiche

Oltre alla presa in carico dei pazienti affetti da acidemia organica e al loro seguimento fino all'inserimento in lista trapianto, ho svolto altre importanti attività inerenti a questa area di ricerca. Per quanto riguarda il management dietetico dei pazienti affetti da acidemia organica, in collaborazione con le colleghi dietiste, sono state approfondite le ultime evidenze sull'uso degli alimenti speciali (cosiddetti "medical food"). Ho tenuto una sessione bibliografica specifica per i colleghi dell'U.O. Pat. Metabolica su questo argomento. Ho redatto inoltre, in collaborazione con la Dr. Taurisano, per la sezione "pediatria in pillole" del sito web dell'OPBG, una pillola informativa sulle acidemie organiche. Ho partecipato, in rappresentanza del gruppo di ricerca sulle acidemie organiche del OPBG, a un evento organizzato dall' associazione "La vita è un dono onlus", portando la mia testimonianza di ricercatore in questo campo.

Reti Europee di ricerca

Ho partecipato alla riunione annuale delle reti europee di ricerca per le malattie metaboliche (MetabERN), tenutasi ad Atene lo scorso settembre, nell'ambito del congresso della società europea per lo studio delle malattie metaboliche (SSIEM). Alcuni dati emersi sono stati utili poi nella gestione clinica dei pazienti come, per esempio, gli effetti terapeutici dell'uso della triptanoina in pazienti affetti da LCHAD o gli effetti dell'uso cronico del carbamilglutammato in pazienti affetti da acidemia organica.

Altre attività

Ho prestato inoltre servizio in altri ambiti, che comprendono:

- Docenza agli specializzandi sulla gestione medica e nutrizionale dei pazienti affetti da malattia metabolica
- Assistenza clinica in reparto di patologia metabolica feriale e festiva
- Reperibilità metabolica telefonica notturna e festiva
- Assistenza pediatrica nel dipartimento di pediatrie specialistiche notturna e festiva
- Consulenze specialistiche in ospedale incluse urgenze metaboliche
- Gestione del paziente metabolico in terapia enzimatica sostitutiva
- Comunicazione con altri centri europei per garantire la sicurezza dei pazienti con malattia metabolica in viaggio tra Italia-Spagna e viceversa.

Articoli in preparazione

“Perioperative Management Of Liver Transplantation For Organic Acidemia, Urea Cycle Disorders And Maple-Syrup Urine Disease”

Methods

The clinical and operative charts of patients with OA (methylmalonic acidemia, propionic acidemia), UCD and MSUD undergoing LTx in our center were reviewed. Analysis of LTx time was divided in 3 different phases: pre-operative, operative and post-operative. Operative phase was further divided in 5 times: induction (T1), resection (T2), anhepatic (T3), reperfusion (T4), end (T5). For each patient, a specific protocol was designed. In Table 1 are summarized the principal variables considered in the design of the protocols. In this study we analyze the characteristics and the results of our interventions.

In pre-operative phase we recorded demographic, anthropometric and disease characteristics of the patients (clinical conditions at LTx, neonatal vs non-neonatal presentation, genetic characterization) as like fasting and fluids management.

In operative phase we recorded in each time (T1 to T5) the values of blood tests and vital signs (pH, EB, bicarbonate, lactate, CO₂, glycemia, electrolytes, diastolic and systolic pression) as like the use of drugs and fluids (anesthetics, diuretics, glucose and insulin, inotropes, colloids, crystalloids, blood products) and complications.

In post-operative phase were recorded: extubating time, duration of pediatric intensive care unit (PICU) stay, complications, use of blood products, inotropes and bicarbonate, blood tests (pH, EB, lactate, ammonia, ketones) each day from 1st post-operative day (POS) to 7th POS or discharge from PICU, nutritional and fluids management including parenteral nutrition and protein reintroduction.

Statistical analysis

All of the continuous variables are given as means ± SD [range]. For univariate analysis, non-parametric tests were used because of the size of population studied: dichotomous variables were analysed by Fisher's exact test; continuous data between groups (OA vs MSUD vs UCD) were compared by using the Kruskal-Wallis test; Friedman analysis of variance (ANOVA) was conducted to assess if differences existed on one continuous dependent variable that was repeated across time points (T1-T5); linear regression test were performed to study the linear relationship between continuous variables. Multivariable logistic regression analysis was performed to assess independent associations. Independent variables included in this analysis were those observed to be statistically significant at the univariate analysis. A P value < 0.05 was considered to be statistically significant. Analyses were performed using SPSS v20 (SPSS Inc, Chicago, USA). The approval of the Ethics Committee of Bambino Gesù Children's Hospital (Rome, Italy) was obtained.

Table 1. Principal variables considered in our Centre for the management of LTx in UCD, OA, MSUD

| Protocol | UCD | MMA/PA | MSDU |
|--|--|---|--|
| Fasting time and fluids during fasting | 6h before Ltx | | |
| | 10% glucose infusion + electrolytes | | |
| | Arginine 250 mg/kg/d Na-Benzoate 250 mg/kg/d | Carnitine 100 mg/kg/d | |
| Anesthetic drugs | Sevoflurane, Pentothal, Fentanyl, Rocuronium | | |
| Laboratory monitoring | Acid-Base Balance and lactate: intensive control pre/intra/post-operative time | | |
| | Pre: Ammonia, Amino acids Intra: Ammonia/3h Post: Ammonia/12h, Amino acids/24h | Pre: ketonemia, ammonia, amino acids Post: Ketonemia and ammonia/12h, Amino acids and Methylmalonic acid/24h | Preoperative: Amino acids Post-operative: Amino acids/24h |
| Intra-operative emergency metabolic management | If glycemia >200 mg/dl: start insulin 0.05UI/kg/h | | |
| | If ammonia >120 umol/L: Na-Benzoate 250mg/kg bolus. If it persists, start Ammonul (250mg/kg bolus and then 24h-infusion) | | |
| Nutrition after Ltx | 48h after LTx, when graft function is good, add to 50% glucose infusion, 2g/kg lipids and 50% of the protein intake the patient was tolerating at home before LTx. Then individualize depending on metabolic exams (amino acids, ammonia, Methylmalonic acid) and clinical situation, restoring enteral feeding as soon as possible. | | |

Results

17 patients (5 OA, 7 UCD, 5 MSDU) were transplanted in the years 2011-2017. One patient with MMA received combined kidney-liver transplantation. Patient and organ survivals were 100% with a median follow-up of $37,7 \pm 25,0$ months [11-85]. Main perioperative data are showed in table 2. Laboratory and hemodynamic monitoring during intraoperative time are showed in figure 1. During operative time, Sevoflurane, Pentothal, Fentanyl and Rocuronium were used in all patients and infusion of calcium and potassium chloride was necessary, respectively, in 88% and 18% of the cases. Protein tolerance normalized after LT and natural protein intake by diet reached the RDA for age in all patients in a mean time of 2.8 months (range 1-5 months).

Tab 2. Main data during perioperative time

| Pre-operative | | | |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Age at LTx, years | $6,0 \pm 5,2$ (2,0-17,9) | Weight at LTX, kg | $20,7 \pm 12,5$ (10,5-49,5) |
| Glucose infusion, mg/kg/min | $5,41 \pm 2,60$ (2,0-11,1) | Good metabolic status | 88% |
| Age at diagnosis | Neonatal period 88% | Diagnosis | 7 UCD, 5 OA, 5 MSUD |
| Intra-Operative | | | |
| Duration of LTx, hours | $6,95 \pm 2,1$ (4,1-11,4) | HCO_3^- infusion, mEq/Kg/h | $0,54 \pm 0,39$ (1,5 – 0,1) |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Blood loss (mL/kg) | 22,7 ± 17,5 (4-66) | RBC/FFP/Platelet infusion (ml/kg) | 16,0 ± 14,3/ 8,6 ± 14,3/ 0 |
| Crystalloids/ Albumin 5% administered (ml/kg) | 83,3 ± 55,1/ 63,7 ± 47,7 | Hyperglycemia >150mg/dl >200mg/dl | 65% of cases [infusion rate reduced] 24% cases [Insuline 0,05-0,5 UI/kg/h] |
| Urine output, ml/kg/h | 6,9 ± 5,0 (1,0-16,3) | Fluids overload, % | 9,4 ± 6,6 24% cases needed furosemide |
| Inotropic drugs | 60% cases Start: T2 50%, T3 50% Stop: T4 60%, T5 40% | Complications | 1 portal thrombosis, resolved in operative room 1 Hyperammonemia → Ammonul |
| Post-Operative | | | |
| Lactate, mmol/L 1 st POD/ 2 nd POD/ 3 rd POD | 3,3±2,0/ 2,0±1,0 /1,9±1,2 | pH 1 st POD/ 2 nd POD/ 3 rd POD | 7,41±0,06/ 7,41±0,05/ 7,43±0,02 |
| EB 1 st POD/ 2 nd POD/ 3 rd POD | -0,3±2,3/ 1,8±5,0/ 2,9±2,5 | Ammonia, umol/L 1 st POD/ 2 nd POD/ 3 rd POD | 41,1±20,5/ 46,0±21,3/ 47,4±21,5 |
| HCO3- supplementation | 30% cases, only during 1 st POD | Ketonemia^, mmol/L 1 st POD/ 2 nd POD/ 3 rd POD | 0,264±0,26/ 0,19±0,16/ 0,18±0,16 |
| Complications | 3/17 inotropic drugs and reintervention: 2 Biliary leak, 1 abdominal bleeding | | |
| PICU Stay, days | 6,4 ± 6,1 (2-29) 88% < 7d | Extubation time, hours | 31,9 + 67,5 (2,5 – 288) 82% extubated during 1 st POD |

Fluids overload was calculated as the ratio between fluids balance (total fluids infused - urine output - blood loss) and patient weight; Medium arterial pressure (MAP) was calculated as (systolic pressure + 2x diastolic pressure)/3.

Univariated analisis

Differences between groups (OA vs UCD vs MSUD)

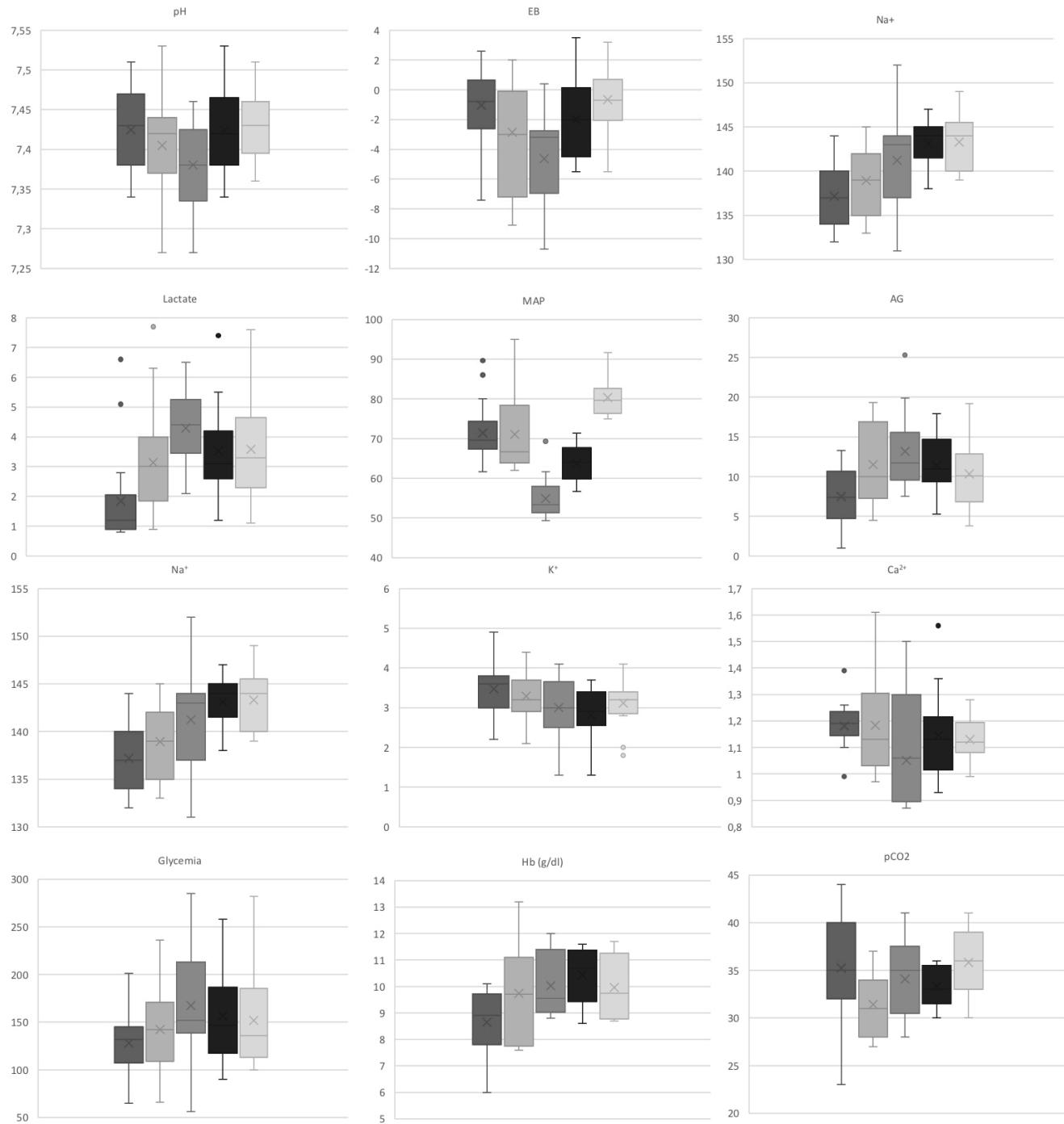
We observed that the mean weight, but not the age, was lower in OA group ($p = 0.032$) in which were also infused more mg/kg/min of glucose ($p = 0.027$) during preoperative and intraoperative time. OA group presented higher lactate value at 2nd, 3rd and 4th PODs (p value respectively 0.027, 0.040, 0.044). Protein tolerance significantly increased in UCD patients (from 0.6 ± 0.12 to 2.4 ± 0.27 g/kg, $p=0.004$) and in MSUD patients (from 0.3 ± 0.08 g/kg to 1.3 ± 0.11 g/kg, $p=0.003$), reaching and sometimes even overcoming the RDA three months after the LTx. In MSUD leucine tolerance increased more than 5-fold (452 ± 17 vs 2329 ± 386 mg/kg/day, $p=0.001$), reaching the RDA for age in all patients after a mean time of 4 months after LT (range 2–8). MMA/PA patients reached protein RDA within three months (0.9 ± 0.05 g/kg to 1.58 ± 0.10 g/kg, $p=0.08$). No other differences were observed.

Evolution during intraoperative time (T1 to T5)

A statistical significative change during intraoperative time were observed for all the variables showed in figure 1, except for calcium, hemoglobin and pH. We have to note that the latter were corrected, respectively, with infusion of calcium chloride, RBC and bicarbonate. The metabolic parameters (AG, HCO3, pH, lactate) suffered a worsening from T1 to T3 ($p<0.02$) and were paralleled by the reduction of MAP and the increase of glycemia($p<0.02$). A linear correlation (r

0.66, p 0.00) was observed between lactate and mg/kg/min infused from T1 to T3. After reperfusion (T4), hyperlacticaemia decreased, 65% of the patients needed the reduction of glucose infusion rate and the linear correlation disappeared.

Figure 1



Comunicazioni orali a congressi



COMUNICAZIONI ORALI

O-016

Gestione perioperatoria del trapianto di fegato in 17 pazienti affetti da Acidemia Organica, Disturbo del ciclo dell'urea e Leucinosi.

Bellusci M¹, Chiusolo R², Maiorana A¹, Pariante R², Cotugno G¹, Basso M³, Saffioti M⁴, Liguori A¹, Bernabei S¹, Bianchi R², Spada M⁴, Dionisi-Vici C¹
¹U.O. Patologia Metabolica, OPBG, Roma, Italy, ²U.O Terapia Intensiva Pediatrica, OPBG, Roma, Italy,
³U.O.Epatologia e Gastroenterologia, OPBG, Roma, Italy, ⁴Chirurgia epato-bilio-pancreatica, OPBG, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Analisi della gestione perioperatoria (metabolica e anestesiologica) in pazienti con acidemia organica (OA), disturbi del ciclo dell'urea (UCD) e Leucinosi (MSUD) sottoposti a trapianto di fegato (LTx).

METODI / PAZIENTI: Sono state esaminate le cartelle cliniche e anestesiologiche dei pazienti con OA, UCD e MSUD sottoposti a LTx. È stato applicato un protocollo specifico per ciascuna malattia. Abbiamo registrato in fase pre-operatoria: gestione del digiuno e caratteristiche cliniche, demografiche, terapeutiche; in fase operatoria: uso di anestetici, farmaci vasoattivi, fluidoterapia, esami di laboratorio e parametri vitali; nella fase postoperatoria: tempo di estubazione, complicatezze e gestione nutrizionale.

RISULTATI: 17 pazienti (6 OA, 6 UCD, 5 MSDU) sono stati trapiantati (4/17 da donatore vivente) negli anni 2011-2017. Al trapianto, tutti i pazienti erano in stato di compenso metabolico. La sopravvivenza dei pazienti e degli organi al follow-up (media $37,7 \pm 25,0$ mesi, range 11-85) è del 100%. L'età media al LTx era di $75,2 \pm 62,7$ mesi (range 24-215) e il peso medio $20,7 \pm 12,5$ Kg (range 10,5-49,5). Nella fase di preparazione il tempo medio di digiuno fu di 6 ore durante il quale si è infuso glucosio a 8-10 mg/kg/min per evitare il catabolismo. Durante le fasi anepatiche e di riperfusione d'organo, un numero significativo di pazienti ha presentato alterazioni emodinamiche con iperlattacidemia, necessitando inotropi ($p < 0,05$). La normoglicemia e il pH sono stati mantenuti con infusione di glucosio a 8-10 mg/kg/min e bicarbonato $0,54 \pm 0,39$ mEq/kg/h (range 1,5 - 0,1). Nel periodo post-operatorio, le proteine ??sono state reintrodotte progressivamente, raggiungendo la RDA in tutti i pazienti.

DISCUSSIONE: La gestione perioperatoria del LTx in pazienti con UCD, MSUD e AO è stata soddisfacente con l'uso di protocolli specifici. Le fasi chirurgiche anepatiche e di riperfusione sono state caratterizzate da transitori cambi emodinamici.

Abstract presentati su rivista

Abstracts / Digestive and Liver Disease 50(4S) (2018) e359–e418

e373

persistent since then. The clinical evolution of KD was favorable, with no coronary involvement and rapid response to intravenous Immunoglobulins, although liver enzymes remained persistently elevated (peak of AST 186 IU/L and ALT 240 IU/L; normal value <40 IU/L). The patient was anicteric and had a liver margin palpable 2–3 cm below the costal arch, without clinical signs of severe liver disease. The main causes of infectious, autoimmune, metabolic/genetic, nutritional/intestinal, toxic, muscle hypertransaminasemia were excluded through appropriate laboratory investigations. The abdominal ultrasound was negative for gallbladder hydrops. Transaminase values became normal 11 months after the acute presentation of KD.

Conclusions: The normalization time of liver tests in KD is described usually in the range of 2–99 days, with a median of 7 days. Our case suggests that hypertransaminasemia may be much more protracted, with a slow decrease of values at considerable distance from initial diagnosis of KD. This information is useful to be considered before performing more in depth and/or invasive investigations in KD patients with this atypical course.

Conflict of interest: None declared.

P040

Neonatal hemochromatosis: a singular antenatal presentation and favourable postnatal evolution



A. Palpacelli¹, S. Gatti¹, C. Marabini¹, M.L. Palazzi², V.P. Carnielli², C. Catassi¹

¹ Clinica Pediatrica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

² SOD Neonatalogia, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti Ancona, Ancona

We report the case of a baby born at 32 weeks, after a pregnancy complicated by fetal ascites, maternal edema and liver derangement. At birth the boy presented with acute liver injury and cholestasis, in absence of hepatic-based coagulopathy; hepatomegaly, ascites and altered echogenicity with intrahepatic porto-systemic shunt were found at US examination. Renal tubulopathy was evidenced by hypergenic renal tissue and elevated levels of urinary beta2-microglobulin. Maternal symptoms shortly disappear after birth, configuring a mirror syndrome. Metabolic and microbial investigations excluded an inborn error of metabolism or an infection. In suspicion of neonatal hemochromatosis ferritin levels determination and iron staining of tissue (minor salivary glands) were performed and showed hyperferritinemia and extrahepatic siderosis. Abdomen MRI T2 weighted confirmed the diagnosis. Treatment with intravenous immunoglobulin was started at 25 days of life, and a second dose repeated 7 days after. The baby presented a gradually recovery of liver function and resolution of liver injury and cholestasis. Ascites disappeared after diuretic treatment initiation. Ferritin levels reduced in the following weeks. Neonatal hemochromatosis is a rare life-threatening condition responsible of severe neonatal liver injury with cirrhosis evident in most cases. Our case report is singular for the antenatal presentation with maternal mirror syndrome and the favorable outcome, after immunoglobulin treatment, possibly related also to preterm delivery. Long-term data of follow-up will hopefully confirm the good prognosis.

Conflict of interest: None declared.

P041

Perioperative management of liver transplantation for organic acidemia, urea cycle disorders and Maple-syrup urine disease



M. Bellusci¹, R. Pariante², A. Maiorana¹, R. Chiusolo², G. Cotugno¹, M.S. Bassi³, M.C. Saffioti⁴, A. Liguori¹, S. Bernabei¹, R. Bianchi², M. Spada⁴, C. Dionisi-Vici¹

¹ Unità di Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

² Unità di Anestesia e Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

³ Unità di Epatologia, Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

⁴ Unità di Chirurgia epato-bilio-pancreatica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

Aim: To analyze perioperative (metabolic and anesthetic) management in patients with organic acidemia(OA), urea cycle disorders (UCD) and Maple-syrup urine disease (MSUD) undergoing liver transplantation (LTx).

Methods: The clinical and operative charts of 16 patients (5 OA, 6 UCD, 5 MSUD), transplanted (4/16 living donor, 16/16 in good metabolic state) in the years 2011–2017, were reviewed. LTx time was divided in 3 different phases: pre-operative, operative (T1 induction, T2 resection, T3 anhepatic, T4 reperfusion, T5 end) and post-operative. We recorded in pre-operative phase: fasting time and metabolic assessment; in operative phase: anesthetic, vasoactive drugs, fluids, laboratory examinations and vital signs; in post-operative phase: stay and extubating time, complications and nutritional management.

Results: Patient and organ survival at follow-up(median 27 months, range 8–82) was 100%. Median age at LTx was 50 months (range 24–215). In pre-operative phase, median fasting time was 6 hour and 10% glucose was infused at 6–10 mg/kg/min rate to avoid catabolism. During LTx no relevant metabolic and anesthetic alterations were observed, excluded for T3-T4, when a significant number of patients experienced hemodynamics changes, hyperlactatemia, requiring vasoactive drugs ($p<0.05$). Normoglycemia and pH were maintained with 10% glucose (6–10 mg/kg/min) and bicarbonate (0.5mEq/kg/h) infusion (median values). In post-operative time, proteins were progressively reintroduced, reaching the RDA in all patients.

Conclusions: Perioperative management of LTx in patients with UCD, MSUD and AO was successful, allowing RDA protein intake in all cases. Anhepatic and reperfusion phases were characterized by transitory hemodynamic changes.

Conflict of interest: None declared.

P042

Severe hyperbilirubinemia in a Caucasian child with UGT1A1 211 G>A heterozygous mutation



G. Mastrangelo¹, S. Trapani², D. Serranti³, G. Indolfi³

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria , Università degli studi di Firenze, Italy

² Dipartimento di pediatria internistica, AOU Meyer, Firenze, Italy

³ UO di Pediatria Medica, Epatologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze, Italy

Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) is the enzyme responsible for bilirubin conjugation. Mutations in the UGT1A1 gene could be associated with severe neonatal

P143**Protein tolerance in patients with in-born error of protein metabolism after liver transplantation**

A. Liguori¹, G. Ranucci¹, A. Maiorana¹, S.M. Bernabei², M. Bellusci¹, D. Liccardo⁹, G. Cotugno¹, C. Grimaldi⁴, D. Martinelli¹, S. Caviglia³, B. Goffredo⁵, C. Rizzo⁶, M. Semeraro⁵, S. Cairoli⁵, A. Donati⁷, G. Parenti⁶, G. Biasucci⁸, M. Spada⁴, M. Candusso⁹, C. Dionisi Vici¹

¹ U.O. Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

² U.O. Nutrizione Artificiale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

³ U.O. Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁴ U.O. Chirurgia Epato-biliare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁵ Laboratorio Biochimica Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁶ U.O. Malattie Metaboliche, Ospedale Federico II, Napoli

⁷ Malattie Metaboliche Muscolari Ereditarie,

Dipartimento Neuroscienze, Ospedale Meyer, Firenze

⁸ U.O. Pediatria Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

⁹ U.O. Epatologia Gastroenterologia Nutrizione,

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Liver transplantation (LTx) is a valid therapeutic option for dealing with many metabolic diseases related with amino acid metabolism. Complete recovery may be achieved by this treatment for some, however it aims to extend life, improve the clinical development and the quality of life. This is a retrospective analysis on 23 patients with inborn errors of protein metabolism, undergoing LT at Bambino Gesù Childrens Hospital since 2009: 7 UCD, 6 HT1, 3 MMA, 2 PA, 5 MSUD. Protein tolerance normalized after LT and natural protein intake by diet reached the RDA for age in all patients in a mean time of 2.8 months (range 1–5 months). Protein tolerance significantly increased in UCD patients (from 0.6 ± 0.12 to 2.4 ± 0.27 g/kg, p=0.004) and in MSUD patients (from 0.3 ± 0.08 g/kg to 1.3 ± 0.11 g/kg, p=0.003), reaching and sometimes even overcoming the RDA three months after the LTx. In MSUD leucine tolerance increased more than 5-fold (452 ± 17 vs 2329 ± 386 mg/kg/day, p=0.001), reaching the RDA for age in all patients after a mean time of 4 months after LT (range 2–8). MMA/PA patients reached protein RDA within three months (0.9 ± 0.05 g/kg to 1.58 ± 0.10 g/kg, p=0.08). After LT all HT-1 patients interrupted NTBC therapy and showed a significant increase in protein intake (from 0.74 ± 0.16 vs 1.15 ± 0.36). Protein tolerance is an achievable goal in all LTx patients for inborn error of protein metabolism.

Conflict of interest: None declared.

P144**Atorvastatin vs pravastatin: which choice in familial hypercholesterolemia children?**

S. Alfano¹, C. Russo¹, M. Proto¹, R. Auricchio¹

¹ Dip. di Scienze Mediche Traslazionali, AOU Federico II, Napoli

Familial hypercholesterolemia (FH) is a common inherited metabolic disease, whose management is still challenging, particularly in children. The aim of this study is to evaluate safeness,

efficacy and effectiveness of two statins, atorvastatin and pravastatin, in children with FH. Ten children (12.8±0.9 years), selected within a cohort of 400 patients with FH, were enrolled in the study (ATORVA group); at baseline, they underwent an auxological (height, weight, BMI) and laboratoristic (total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG)) evaluation; low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated using the Friedewald's formula. Then, they were treated for three months with atorvastatin (10 mg once per day) and their clinical condition and lipid profile were reassessed after this period. Another eleven age, sex and BMI-matched FH children were treated for the same period with pravastatin (10 mg once per day, PRAVA group) and compared to the first group. At baseline, lipid profile was similar between the two groups (LDL-C values: 229.3 ± 8.8 vs 223.24 ± 11.3 mg/dl, respectively, p>0.05); after three months-therapy, TC significantly decreased in ATORVA group (220.1 ± 9.8 mg/dl) in comparison to both baseline (302.7 ± 10.9 mg/dl, p<0.0001) and PRAVA group (254.0 ± 10.2 mg/dl, p<0.05) values. A similar trend was observed in LDL-C concentrations (229.3 ± 8.8 vs 153.6 ± 7.5 vs 185.2 ± 8.6 mg/dl, respectively, p<0.05), whereas HDL-C and TG values did not change significantly. In both groups, no adverse effects were detected during the study period. As preliminary results, we demonstrated, in the short time, statins seem to be safe in children and, among available drugs, atorvastatin may be more effective than pravastatin.

Conflict of interest: None declared.

P145**D-Lactic acidosis in children with short bowel syndrome: comparison between children who underwent or not lengthening surgery**

F. Chiatto¹, M.I. Spagnuolo¹, A. Lo Vecchio¹, A. Morlando¹, V. Buccigrossi¹, L. Forsythe², A. Morabito³, A. Morabito³, A. Guarino¹

¹ University of Naples "Federico II", Department of Translational Medical Science, Naples, Italy

² Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust St Mary's Hospital, Clinical Pediatrics Dietetics, Manchester, UK

³ Meyer Children's Hospital, Department of Pediatric Surgery

Objectives: D-Lactic acidosis (DLA) is a rare, but potentially serious complication in short bowel syndrome (SBS) children. DLA is related to excessive D-lactate production when carbohydrates (CHO) are not completely absorbed in the small bowel. Our aim was to evaluate DLA incidence in SBS children who underwent or not autologous gastrointestinal reconstruction procedures (AGIR).

Methods: We performed a 10-year retrospective analysis of SBS patients referred to Royal Manchester Children's Hospital (UK) and AOU Federico II of Naples (Italy) respectively. Data are expressed as means ± SD. Incidence of DLA episodes was expressed per 100 patient days.

Results: 43 patients with SBS were enrolled (25 M), 23 underwent AGIR and 20 did not undergo surgery (median age at time of follow-up 82 ± 26.6 months and 71.5 ± 76.7 months, respectively). 11/20 patients without AGIR developed at least a DLA episode during follow-up, compared with 8/23 who underwent AGIR (p=0.18). Mean number of DLA episodes/child was higher in children without AGIR, although this difference does not reach statistical significance (3.56 ± 6.5 vs 0.91 ± 1.8 , p=0.11). This trend was still persistent after normalizing the number of episodes for 100 at-risk patient days (2.89 ± 4.4 vs 1.5 ± 3.1 /100 days, p=0.24). Children presenting DLA had a bowel length shorter than those without DLA episodes (38.21 vs 51.1 ± 36 cm, p=0.18). No correlation was observed

Acidemie organiche

Che cosa sono?

Le acidemie organiche sono un gruppo di malattie rare caratterizzate da un aumento di acidi nei fluidi biologici (urine, sangue, liquido cerebro-spinale) secondario ad un difetto del metabolismo delle proteine, geneticamente determinato. L'accumulo di tali acidi è tossico per le funzioni cellulari di diversi organi (cervello, fegato, cuore, reni, midollo osseo).

Quali sono le cause?

Gli acidi organici sono un prodotto di scarto del metabolismo degli aminoacidi, ovvero i "mattoncini" che costituiscono le proteine. Diversi enzimi sono coinvolti nel metabolismo degli aminoacidi: il difetto di uno specifico enzima conduce all' aumento e al conseguente accumulo di un acido organico, da cui prende il nome la malattia:

- Acidemia propionica: ↑↑ acido propionico da difetto della propionil-CoA carbossilasi
- Acidemia metilmalonica: ↑↑ acido metilmalonico da difetto della metilmalonil-CoA mutasi
- Acidemia glutarica tipo 1: ↑↑ acido glutarico da difetto della glutaril-CoA deidrogenasi
- Acidemia isovalerica: ↑↑ acido isovalerico da difetto isovaleril-CoA deidrogenasi

Questo gruppo di malattie si trasmette con modalità autosomica recessiva: i genitori sono portatori sani, non manifestano segni e sintomi della malattia, ma ad ogni concepimento hanno un rischio del 25% di avere un bambino malato.

Quali sono i sintomi?

Le acidemie organiche si possono manifestare con segni e sintomi acuti da "intossicazione": vomito, malessere, sopore, respirazione molto rapida o rallentata , inappetenza, ridotto tono muscolare, coinvolgimento neurologico. Nell'acidemia propionica e metilmalonica può essere presente una depressione del midollo osseo , con conseguente pancitopenia e riduzione della risposta immunitaria, e coinvolgimento cardiaco (cardiomiopatia, aritmie). I pazienti con acidemia isovalerica, inoltre presentano un caratteristico odore di "piedi sudati", secondario all'accumulo dell'acido. L'acidemia glutarica tipo I determina caratteristicamente macrocefalia alla nascita. Agli esami di laboratorio si osserverà caratteristicamente un'acidosi metabolica (riduzione dei bicarbonati nel sangue con abbassamento del pH), aumento dei corpi chetonici (chetoacidosi), aumento dell'acido lattico.

Classicamente, le forme di presentazione sono classificate per gravità ed epoca di insorgenza: la forma neonatale (con presentazione acuta e grave ad esordio nei primi giorni di vita) e forma non neonatale. Quest'ultima si può manifestare in qualsiasi periodo della vita, con episodi ricorrenti scatenati da processi infettivi, digiuno o aumento del carico proteico nella dieta (per esempio con lo svezzamento) .

Il decorso di tali patologie è generalmente caratterizzato da un interessamento del sistema nervoso centrale e periferico, tanto più grave, quanto più frequenti e severi saranno gli episodi di scompenso metabolico nel corso degli anni. L'interessamento neurologico si tradurrà in un ritardo dello sviluppo psicomotorio, epilessia, spasticità o debolezza muscolare, neuropatia. Il

coinvolgimento renale con un progressivo deterioramento della funzionalità fino all'insufficienza renale è frequente nell'acidemia metilmalonica.

Se la diagnosi è precoce e l'aderenza del paziente alla terapia è buona, le manifestazioni cliniche possono essere meno gravi.

Come si fa la diagnosi?

Gli esami di laboratorio indispensabili per la diagnosi sono il dosaggio degli aminoacidi plasmatici, delle acilcarnitine (esame quest'ultimo realizzabile su gocce di sangue essiccate su una speciale carta - Dried Blood Spot, DBS) e degli acidi organici su urine. Queste indagini possono essere eseguite solo in laboratori specializzati in malattie metaboliche ereditarie. La conferma diagnostica si realizza con test genetici.

E' possibile diagnosticare in epoca pre-sintomatica tali patologie attraverso lo screening neonatale esteso, obbligatorio in Italia come stabilito dal Decreto Legge 167/2016 ([LINK](#)).

Dopo la conferma diagnostica è indispensabile la presa in carico del paziente in strutture sanitarie specializzate dove sia presente un team di specialisti multidisciplinare che possa seguirlo durante i controlli periodici previsti.

Come si cura?

La dieta ipoproteica è la terapia principale. Deve essere elaborata, personalizzata e prescritta solo da un medico e un dietista esperti in malattie metaboliche ereditarie anche per evitare deficit nutrizionali e vitaminici. Il calcolo delle proteine assunte giornalmente deve essere scrupoloso e queste non devono essere assunte in un solo pasto, ma distribuite durante l'arco della giornata. Per mantenere sotto controllo la malattia e i suoi sintomi, è fondamentale seguire le indicazioni medico-dietetiche con periodici controlli clinici (sviluppo neurologico, crescita pondero-staturale), nutrizionali (livelli di micro e macronutrienti, vitamine) e laboratoristici (livelli di acidi in sangue e urine). Tali controlli saranno tanto più frequenti quanto più piccolo è il bambino. Episodi acuti come febbre, vomito e diarrea, processi infettivi possono alterare l'equilibrio metabolico, pertanto è indispensabile instaurare una terapia d'emergenza in ambiente domiciliare o ospedaliero per fornire al bambino le calorie e i liquidi necessari a bloccare l'attivazione del catabolismo proteico. Si possono utilizzare vari farmaci per facilitare l'eliminazione degli acidi in questione e migliorare la funzione delle cellule e degli organi sottoposte a stress.

In alcuni casi le terapie dietetico-farmacologiche possono essere insufficienti ed inefficaci nel controllare la malattia e i suoi sintomi per cui si può ricorrere al trapianto di fegato per migliorare la qualità di vita e di salute del paziente e della sua famiglia. Il principio terapeutico su cui si basa il trapianto è la sostituzione di un organo del paziente affetto, in cui l'enzima è deficitario, con il fegato di un donante con attività enzimatica normale. E' importante sottolineare che il trapianto di fegato è un'opportunità terapeutica che non può essere applicata sempre, ma a casi selezionati e deve essere effettuata in centri altamente specializzati.

Presso l'ospedale Bambino Gesù è presente un team multidisciplinare dedicato al Trapianto di Fegato nelle Malattie Metaboliche, costituito da metabolisti ,epatologi, chirurghi epato-biliari,

anestesisti, nefrologi, dietisti e psicologi. Fino ad oggi 23 pazienti con errori congeniti del metabolismo sono stati sottoposti a trapianto di fegato presso l'ospedale Bambino Gesù.

Come si previene?

Non è possibile prevenire la malattia ma è possibile prevenire la comparsa o limitare la gravità dei sintomi attraverso lo screening neonatale. Lo screening può far sospettare di acidemia organica alcuni neonati normali o con problemi meno severi (deficit di vitamina B12 durante la gravidanza, altre malattie metaboliche). Lo screening ha però dimostrato di poter limitare l'impatto delle acidemie organiche sullo stato di salute dei nuovi casi.

Qual è la prognosi?

La prognosi è variabile dipendendo dalla gravità del deficit enzimatico, dalla tempestività della diagnosi e dalla qualità delle cure prestate. Se la diagnosi è tardiva le sequele neurologiche sono in genere gravi e non reversibili, mentre altri pazienti hanno una vita normale o con minime disabilità. Nuove terapie (farmacologiche, dietetiche, genetiche) sono in fase di studio (più o meno avanzato) per migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti.

*A cura di: dott. Marcello Bellusci, dott.ssa Roberta Taurisano
U.O. Patologia Metabolica*