



**COMMISSIONE
MALATTIE RARE
IN
EPATOLOGIA**

COMMISSIONE MALATTIE RARE IN EPATOLOGIA

NOTE INTRODUTTIVE

COMPONENTI

Coordinatore: Luca FABRIS (Padova)

Membri: Antonello PIETRANGELO, Francesca FERRARA (Modena), Pietro INVERNIZZI, Massimo ZUIN (Milano), Marco MARZIONI (Ancona), Massimiliano CADAMURO (Bergamo), Giuseppe MAGGIORE (Pisa), Lajos OKOLICSANYI (Padova), Mario STRAZZABOSCO (Milano-Bicocca, New Haven - USA)

Consulenti scientifici (esterni all'AISF): Erica DAINA (Istituto Mario Negri, Bergamo), Domenica TARUSCIO (Istituto Superiore Sanità, Roma)

Consulente informatico: Riccardo BEZZO (Milano)

1. Criterio di Selezione delle Malattie:

E' stato utilizzato un criterio epidemiologico di prevalenza ($< 1:2000$ abitanti). Questo criterio si attiene alle direttive della Comunità Europea, in cui la malattia rara viene definita come una "*condizione morbosa che interessa meno di 5 individui su 10.000 abitanti della Comunità Europea (Decision No. 1295/1999/EC of the European Parliament and Council of 29 April 1999 - Official Journal L 155, 22/06/1999 p. 0001)*". Questa stessa normativa è utilizzata per l'implementazione del Registro Nazionale delle Malattie Rare dall'Istituto Superiore di Sanità.

Nell'ambito delle malattie che soddisfacevano questo criterio epidemiologico sono state poi identificate quelle patologie in cui l'interessamento epatico risulta clinicamente significativo, escludendo di fatto quelle patologie l'interessamento epatico era rappresentato da forme asintomatiche e non evolutive di epatomegalia e/o con minime alterazioni dei tests di funzione epatica. Non sono state per il momento considerate le malattie epatiche a genesi infettiva e neoplastica e in corso di gravidanza in quanto non vi è ancora accordo univoco circa il loro inserimento nella definizione di malattia rara.

Un altro aspetto epidemiologico assai dibattuto anche fra genetisti ed epidemiologi riguarda le malattie monogeniche circa il fatto che la penetranza è spesso molto diversa dalla frequenza allelica o da quella delle mutazioni patogeniche: ci siamo uniformati e ove era possibile abbiamo parlato di frequenza dell'omozigosi (per le recessive); per le dominanti invece la frequenza allelica equivale a quella patogenica-malattia.

2. Fonti utilizzate:

La ricerca è stata condotta utilizzando una serie di sorgenti, prevalentemente di natura telematica ma anche cartacea, qui indicate:

- www.orpha.net
- www.sigu.net
- www.retemalattierare.it
- <http://www.iss.it/cnmr>
- <http://malattierare.marionegri.it>
- <http://malattierare.pediatria.unipd.it>
- Annuario Orphanet-Italia delle Malattie Rare 2005
- Malattie Rare con Centri Regionali di Riferimento, Manlio Neri Ed, 2005
- Filo diretto con le malattie genetiche, Telethon 2003, UTET Ed

3. Numero di malattie selezionate e loro categorizzazione:

Seguendo queste indicazioni sono state così selezionate N = **75** patologie con prevalenza rara ed interessamento epatico clinicamente rilevante, che sono state suddivise in varie categorie scelte secondo criteri strettamente eziopatogenetici, che non hanno alcuna pretesa di tipo classificativo, ma servono solo per orientarne meglio la ricerca:

- a. disembrionogenetiche (malformative) = **10**
- b. da accumulo/tesaurismosiche = **27**
- c. dismetabolismo degli acidi biliari = **3**
- d. dismetabolismo delle lipoproteine = **3**
- e. dismetabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri = **15**
- f. difetto del trasporto = **6**
- g. iperbilirubinemie congenite = **4**
- h. immuno-mediate = **4**
- i. vascolari = **2**
- j. altro = **1**

4. Elaborazione delle schede:

Le schede sono state elaborate sulla base di uno schema già in vigore presso l'ISS, che è stato integrato con alcune voci al fine di renderle più fruibili in sede AISF. Visto che si tratta di malattie poco conosciute, in cui è quanto mai necessario un aggiornamento sempre continuo, sia nell'ambito

della lista di malattie che all'interno della stessa singola malattia, si è pensato di dare all'elaborato un taglio che ne preveda l'implementazione informatica piuttosto che cartacea.

Per ogni malattia sono state quindi riportate una serie di voci che sono specificate qui di seguito:

Codice ICD9-CM:

Codice RNG: non riportato per quelle malattie non ancora riconosciute come rare da decreto legislativo, ma che ne soddisfano il criterio epidemiologico riportato al punto 1.

Codice OMIM:

Categoria: le categorie utilizzate sono riportate al punto 3.

Key words: sono state riportate 2/3 key words per ogni malattia per facilitarne la ricerca, scelte con criterio "a piramide" (es. fegato policistico: colestasi, cisti epatiche, malformazione della lamina duttale).

Malattiasi è cercato per quanto possibile di stare sotto il limite delle 200 words per rendere agile ed immediata la consultazione del testo.

- definizione
- eziopatogenesi se di origine genetica sono state anche specificate:
 - mutazioni genetiche
 - ereditarietà
- diagnosi
- trattamento

Sinonimi:

Epidemiologia: riportato il livello di prevalenza laddove noto, altrimenti non specificato se segnalazioni sporadiche in letteratura.

Centri di riferimento da delibera regionale: sono stati ricavati andando ad esaminare le varie delibere, regione per regione, laddove indicati; per alcune regioni però non vi è delibera ufficiale o non è precisata la competenza specifica per malattia.

Centri di riferimento per competenza scientifica: sono stati considerati per il momento quei centri italiani che sulla base di pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi 10-15 anni avevano dimostrato competenza riguardante la specifica malattia. Non sono mai stati segnalati centri esteri. Ovviamente questa voce resta "open" a chi in sede AISF mostri interesse e competenza verso la

specifica malattia, e di conseguenza può essere aggiornata in tempo reale sfruttando l'opportunità telematica. Per quanto possibile sono indicati per ogni centro indirizzo, numero di telefono ed e-mail del personale referente.

Laboratori di diagnosticata avanzata in Italia: sono stati considerati quei laboratori dove è possibile una diagnosi più sofisticata di malattia a mezzo di metodiche di biologia molecolare/biochimica raffinata, elemento cruciale soprattutto nella diagnosi delle malattie genetiche. Anche per questa voce restano valide le indicazioni date alla voce precedente riguardante i centri di riferimento per competenza scientifica: nel senso che la lista è “*open*” a chi in sede AISF documenti la propria capacità di offrire un valido ausilio diagnostico. Anche qui, per quanto possibile sono indicati per ogni centro indirizzo, numero di telefono ed e-mail del personale referente.

Associazioni di pazienti: qualora non vi fossero associazioni in Italia, sono state riportate quelle estere.

Scheda elaborata da: uno dei membri della commissione.

Scheda aggiornata a: questo punto consente l'aggiornamento sistematico delle schede, si valuterà in seguito le modalità ed i tempi più opportuni per garantirlo.

Referenze bibliografiche: sono state riportate generalmente una o due *references*, le più recenti, e possibilmente con carattere di *review article*.

EMOCROMATOSI EREDITARIA

Codice ICD9-CM: 275.0

Codice RNG: RCG 100

Codice OMIM: 235200 (HFE); 604720 (TfR2); 608374 (HJV); 606464 (HEPC)

Categoria: malattie metaboliche tesaurismosiche

Key-words: malattia genetica, metabolismo del ferro, siderosi

Malattia

Definizione: patologia autosomica recessiva caratterizzata da accumulo di ferro a carico degli organi parenchimatosi. Clinicamente, si distinguono forme con esordio clinico in età adulta (III-IV decade), usualmente associate a mutazioni patogeniche di *HFE* e *TfR2*, e forme a insorgenza più precoce, giovanile, associate a mutazioni di *HJV* e, più raramente, *HAMP*. L'accumulo marziale epatico è prevalentemente epatocitario. La forma di gran lunga più prevalente di emocromatosi (75-95% dei casi a seconda delle aree geografiche) è associata alla omozigosi C282Y di HFE. Tale mutazione può essere fenotipicamente silente, determinare un'alterazione biochimica dei parametri del ferro (aumentata saturazione della transferrina e ferritina), in genere nel 70-80% dei casi, o causare, intorno alla quarta-quinta decade di età, malattia d'organo (in genere nel 20-30% dei casi): fibrosi/cirrosi epatica, diabete mellito, quadri variabili di artropatia (condrocalcosi, artrosi), insufficienza gonadica, miocardiopatia. Le forme giovanili sono caratterizzate da severo e precoce accumulo marziale prevalentemente cardiaco e a carico delle ghiandole endocrine. Le manifestazioni cliniche compaiono in genere nella seconda e terza decade di vita e sono rappresentate prevalentemente da insufficienza cardiaca, ipopituitarismo e artropatia deformante delle piccole articolazioni.

Eziopatogenesi: incontrollato rilascio di ferro da intestino e macrofagi nel torrente circolatorio causato da deficit ereditario di sintesi o di attività dell'epcidina ; dovuto a mutazioni di almeno 4 geni coinvolti nella regolazione del metabolismo del ferro:

- HFE: codifica per una proteina simile alle proteine del sistema HLA di classe I, in grado di legare la β 2-microglobulina: il complesso viene espresso sulla membrana cellulare dove HFE interagisce con il recettore 1 della transferrina (TfR1). HFE modula la sintesi epatica di epcidina. Le mutazioni più comuni di HFE sono le sostituzioni aminoacidiche C282Y e H63D. L'emocromatosi ereditaria dell'adulto è tipicamente associata alla presenza della mutazione C282Y in omozigosi. Quadri clinici minori sono correlati a eterozigosi composta C282Y/H63D o omozigosi H63D ed eterozigosi C282Y.
- TFR2: codifica per il recettore 2 della transferrina, una proteina con espressione e caratteristiche funzionali diverse dal TfR1 e con minore affinità per la transferrina, in grado

di modulare la sintesi dell'epcidina e quindi la ritenzione intracellulare di ferro. Sono state descritte diverse mutazioni con quadri clinici sovrapponibili a quelli dell'emocromatosi classica HFE correlata.

- HJV: codifica per una proteina responsabile della trascrizione epatica di epcidina. Diverse mutazioni sono associate alla grave forma di emocromatosi giovanile.
- HAMP: codifica per il peptide epcidina che, attraverso l'interazione con la ferroportina, riduce la fuoriuscita di ferro da macrofagi e enterociti in risposta a ferro o stimoli infiammatori. Mutazioni del gene HAMP sono state descritte in rari casi di emocromatosi giovanile.

Ereditarietà: autosomica recessiva con penetranza ed espressività variabili. Unica eccezione, alcune rarissime forme da mutazione della ferroportina, a trasmissione autosomica dominante.

Diagnosi: è clinica e genetica, tramite la ricerca delle mutazioni più comuni del gene HFE con sequenziamento o digestione enzimatica o tramite il sequenziamento diretto dei geni associati alle forme più rare.

Trattamento: flebotomia se non controindicata come trattamento di I scelta; terapia con chelanti del ferro in alternativa; terapia medica delle complicanze; trapianto di fegato per le forme con insufficienza epatica avanzata.

Sinonimi:

Emocromatosi classica

Epidemiologia: 1:3900 la forma HFE correlata (omozigosi C282Y) nel Nord Italia; molto rare le altre

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 "Centro Molise" – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO

- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera "San Carlo" di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliera S. Corona - U.O. Medicina Interna - ASL2, SV
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Istituto Scientifico per lo studio e la cura dei Tumori - Ematologia Oncologica - ASL3, GE
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S. Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Microcitemico, CA
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Centro Emocromatosi, Direttore Prof. A. Pietrangelo c/o Dipartimento di Medicina Interna, ASL Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia, tel. 059/4224356
centro.emocromatosi@unimore.it
- Centro Metabolismo del Ferro, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza (MI) Tel. 039 2332300. Riferimenti: Dr. Alberto Piperno - Dr.ssa Paola Trombini

- Centro Epatologia e Malattie Metaboliche c/o pad. Granelli, Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi, Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Milano, tel. 02 5503 3757, riferimenti: dr.ssa Silvia Fargion - dr.ssa Anna Ludovica Fracanzani - dr. Luca Valenti

Centri di riferimento per la diagnostica emocromatosi-HFE

- Centro Emocromatosi e Malattie Eredometaboliche del Fegato, Dipartimento di Medicina Interna - Policlinico
0594224356
centro.emocromatosi@policlinico.mo.it
Via del Pozzo 71 - 41100 – MODENA
- Università degli Studi "La Sapienza" c/o Ospedale L. Spallanzani Cattedra di Genetica Medica
065584865
065582227
paola.grammatico@uniroma1.it
Via Portuense, 292 - 00149 – ROMA
- A.O. "Pugliese - Ciaccio" Laboratorio del Servizio di Microcitemia ed Emopatie Infantili
0961883426; 961883250
saveriomagro@libero.it
Via Pio X - 88100 – Catanzaro
- A.O. Careggi U.O. Citogenetica e Genetica
0554279363; 0554279686
citogenbibl@ao-careggi.toscana.it
V.le Morgagni, 85 - 50134 – FIRENZE
- A.O. Pisana - Osp. S. Chiara U.O. Citogenetica e Genetica Molecolare
050 992644; 050 992103
psimi@med.unipi.it
Ospedale S. Chiara Via Roma, 67 - 56100 – PISA
- A.O. San Luigi Gonzaga Medicina e Oncologia Molecolare
0119026609; 0119038636
luigi.serra@unito.it
Regione Gonzole, 10 - 10043 – ORBASSANO
- Azienda Ospedaliera S.M.M. U.O. Immunotrasfusionale - Laboratorio di Biologia Molecolare
0432552341; 0432552342
Piazza S. Maria della Misericordia, 15 - 33100 – UDINE

- E.O. Ospedali Galliera Settore di Genetica Molecolare - Laboratorio di Genetica Umana
0105634377; 0105634381
genetica@galliera.it; dagna@galliera.it
Via A. Volta, 10 - 16128 – GENOVA
- IRCCS - Policlinico S. Matteo Laboratorio di Patologia Cardiovascolare e Diagnostica Molecolare
0382503829; 0382525866
diagnostica.molecolare@smatteo.pv.it
Via Forlanini, 16 - 27100 – PAVIA
- IRCCS Osp. S. Raffaele Laboratorio di Biologia Molecolare Clinica
0226432303; 0226432640
ferrari.maurizio@hsr.it
Via Olgettina, 60 - 20132 – MILANO
- IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza Servizio di Genetica Medica
0882/416291/416288; 0882/411616
genetcss@fg.nettuno.it
Viale dei Cappuccini - 71013 - San Giovanni Rotondo - FOGGIA
- Istituto Auxologico Italiano - IRCCS Laboratorio di Ricerca di Citogenetica Medica e Genetica Molecolare
02/58211416; 02/58211526
citogen@auxologico.it
Via San Vittore, 45 - 20145 – MILANO
- Università degli Studi di Catania Clinica Pediatrica I Laboratorio di Genetica Molecolare e Citogenetica
095/256614; 095/256617
- Azienda Ospedaliera Universitaria - Policlinico di Catania - Laboratorio di Immunogenetica e Biologia Molecolare e Clinica
095/3782614; 095/3782617
nunzio.cutuli@mbox.policlinico.unict.it
Via Santa Sofia, 78 - 95125 – CATANIA
- Università degli Studi di Napoli Federico II & CEINGE Biotecnologie Avanzate scarl - Dipartimento Assistenziale di Medicina di Laboratorio
081/464966; 081/463650

salvator@unina.it

Via S. Pansini, 5 - 80131 – NAPOLI

- Università degli Studi di Roma "Tor Vergata " Dip. Biopatologia e Diagnostica per Immagini
Cattedra di Genetica Medica e Umana
06/72596080; 06/20427313

novelli@med.uniroma2.it

Via di Tor Vergata , 135 - 00133 – ROMA

- Università degli Studi di Verona Istituto di Biologia e Genetica
045/584602; 045/8098180

pgnpfr@borgoroma.univr.it

Strada le Grazie, 8 - 37134 – VERONA

- Centro per lo Studio e Terapia delle Patologie Ereditarie del Metabolismo del Ferro
Dipartimento di Medicina Interna - Policlinico
059/422714; 059/424363

pietrangelo.antonello@unimore.it

Via del Pozzo 71 - 41100 – MODENA

- Università degli Studi di Padova - I Cattedra di Clinica Pediatrica Resp. F. Zacchello
049-8218090; 049-8213502

f.zacchello@pediatria.unipd.it

Via Giustiniani 3 - 35100 – Padova

- AO SMM - UO Immunotrasfusionale Laboratorio di Biologia Molecolare
0432552341; 04325523342

P.za Santa Maria della Misericordia, 15 - 33100 – Udine

- UNIVERSITA' DI FERRARA Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica Sezione
di Genetica Medica
0532 424437/0532 236154; 0532 236157

fla@unife.it

Via Mortara, 74 - 44100 – FERRARA

- Azienda Ospedaliera Ca' Granda Niguarda - Laboratorio di Biochimica Clinica ed Ematologia -
Sezione Analisi Genetiche
02/64442803; 02/64442783

biomol@interfree.it

Piazza Ospedale Maggiore 3 - 20162 – MILANO

- A. O. O.I.R.M.-S.Anna - Dip.Patologia Clinica-Settore di Genetica Molecolare
011/3135580; 011/3135080
genetica@oirmsantanna.piemonte.it
Piazza Polonia 94 - 10126 – TORINO
- Laboratorio Analisi Biomediche e Microbiologiche TOMA
0331/652911; 0331/652919
toma@tread.it
Via Ferrer 25 - 21052 - Busto Arsizio
- Università degli Studi di Cagliari - Dipartimento di Scienze Mediche - Genetica Medica
070-6092800; 070-6092936
contu@unica.it; carcassi@unica.it
Via Is Guadazzonis 3 - 09126 – Cagliari
- Istituto C.S.S. Mendel
06-44160503
geneticamolecolare@css-mendel.it
Viale Regina Margherita, 261 - 00198 – ROMA
- A.S.L. LECCE 1 - Laboratorio di Genetica Umana
0832.215.897; 0832.215201
salmaur@tin.it
Piazzetta Bottazzi - 73100 – LECCE
- Fleming Research S.r.l. – Laboratorio A. Fleming – Sezione di Biologia Molecolare
02 94967163
info@fleming-research.it
Via San Carlo, 30 - 20081 - Abbiategrasso
- IRCCS Burlo Garofolo e Università degli studi di Trieste-Servizio di Genetica Medica -
Laboratorio di Genetica Molecolare
040-3785424; 040-3785210
amoroso@burlo.trieste.it
Via dell'Istria 65/1 - 34127 – TRIESTE
- GENOMA sas - Servizio Analisi DNA
0685358425; 0685344693
genomas@tin.it; info@laboratoriogenoma.it
Via Po, 102 - 00198 – ROMA

- Università degli Studi di Perugia - Dip. Scienze Ginecologiche Ostetriche e Pediatriche - Sezione di Pediatria Clinica e Sociale - Laboratorio di Genetica Molecolare
0755783201; 0755783224
furbetta@unipg.it
Policlinico Monteluce - 06126 – PERUGIA
- Università degli Studi di Bari - Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva - Laboratorio di Biologia Molecolare
080-5593075
cisme@bioetaev.uniba.it
70124 – BARI
- Università di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Laboratorio di Citogenetica e Genetica Molecolare
06-5584865; 06-5582227
paola.grammatico@uniroma1.it
Via Portuense n.292 - 00149 – ROMA
- A. O. di Bologna - Policlinico S.Orsola - Malpighi - Dip. Patologia Clinica, Microbiologia-Virologia e Medicina Trasfusionale - Laboratorio Centralizzato
051 6364455; 051 6363851
mantovan@med.unibo.it
Via Massarenti 9 - 40138 – BOLOGNA
- IRCCS-Dipartimento di Medicina di Laboratorio-Ospedale San Raffaele-Laboratorio di Biologia Molecolare Clinica e Citogenetica
02 26432617; 02 26432640
ferrari.maurizio@hsr.it
Via Olgettina, 60 - 20132 – Milano
- Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Lodi - Servizio di Immunoematologia e trasfusionale - Servizio di Biologia Molecolare
0371/372387; 0371/422150
trasfus.lodi@tiscalinet.it
Piazza Ospedale 10 - 26900 – LODI
- Istituto Analisi Privato - I.R.C. Prof. M. Fanfani - Sezione Genetica e Biologia Molecolare
05549701; 0554970238
r.martini@tin.it
Piazza Indipendenza 18 - 50129 – FIRENZE

- Università degli Studi di Firenze - Dip. Fisiopatologia Clinica - Sez. Genetica Umana
055 4271339; 055 4271341
n.porfirio@dfc.unifi.it
Viale G. Pieraccini 6 - 50139 – FIRENZE
- Azienda Ospedaliera "Infermi" AUSL Rimini -Divisione di Oncologia ed Ematologia-
Laboratorio di Biologia Oncologica ed Ematologica -Unità di Genetica molecolare
0541/705539; 0541/705567
ainnocet@auslrn.net
Via Settembrini n.2 - 47900 – RIMINI
- Università degli Studi di Cagliari - Dip. Scienze Biomediche e Biotecnologie - A.O. Regionale
Microcitemie - ASL 8 - Laboratorio di Ematologia
070/6095508; 070/6095509
amelis@mcweb.unica.it
Via Jenner - 09121 – CAGLIARI
- Azienda Ospedaliera di Verona-Servizio Aggregato di Patologia Genetica e Prenatale
045/8074266; 045/8201889
pietro.solero@mail.azosp.vr.it
P.le L.A.Scuro 10 - 37134 – VERONA
- ASL N°1 Sassari - Presidio Ospedaliero di Ozieri - Centro Trasfusionale - Centro di Genetica
Medica e Prevenzione della Microcitemia- Laboratori di Biologia Molecolare
079/779207; 079/770149
m.gavina@tiscalinet.it
Via Cappuccini Ozieri - 07014 – Sassari
- Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata Dipartimento di Medicina di
Laboratorio Servizio di Genetica Medica
06/72596080; 06/20427313
novelli@med.uniroma2.it
via Oxford 81 - 00133 – Roma
- Laboratorio Analisi NPA Laboratorio privato convenzionato Settore di biologia molecolare e
genetica
095/374140; 095/374140
degregorio.l@libero.it
C.so Italia, 171 - 95127 – CATANIA

- Laboratorio privato Laboratorio di genetica e biologia molecolare
095/509431; 095/443569
alessandraviola@inwind.it
Via Muscatello, 12 - 95125 – CATANIA
- Università Magna Graecia di Catanzaro Medicina Sperimentale e Clinica Patologia Genetica
0961 712372; 0961/770296
perrotti@unicz.it
via T Campanella - 88100 – Catanzaro
- Università degli Studi di Ferrara Dip. Medicina Sperimentale e Diagnostica sez. Genetica Medica, Lab. Immunogenetica
0532.291383; 0532.291380
bri@unife.it
Via Borsari 46 - 44100 – Ferrara
- Azienda Ospedaliera Ospedale Civile di Legnano Laboratorio analisi Servizio di Biologia Molecolare
0331-449316; 0331-449575
laboratorioanalisi@ao-legnano.it
Via Candiani 2 - 20025 – LEGNANO
- A.O.R.N A. Cardarelli Oncoematologia Microcitemia Diagnostica delle talassemie ed emoglobinopatie
081-7472248-2242; 081-7472250
ildepagano@libero.it
via Cardarelli n.9 - 80131 – Napoli
- ASL Napoli 1 - P.S.I. Loreto Crispi - Lab. spec. Ematologia e Biologia Molecolare
081-2547276; 081-2547275
biomolpolistina@tin.it
via michelangelo schipa , 135 - 80122 – Napoli
- Consorzio Veneto di Genetica Medica e Diagnosi Prenatale (Genimed) Research and Innovation Laboratorio di Genetica Medica
049-8705062; 049-8706696
info@researchinnovation.com
Via Svizzera 16 - 35127 – PADOVA
- Azienda Ospedaliera Universitaria Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione Sezione e UO di Genetica Medica

0521033059

tauomaria.neri@unipr.it

via gramsci 14 - 43100 – PARMA

- BIO-TECH Biotechnology Laboratories Genetica Genetica Molecolare

0521-228385; 0521-284760

info@bio-technology.it

Via Mazzini 6 - 43100 – PARMA

- Burlo Garofolo Dipartimento Medicina di Laboratorio Servizio di Genetica Medica

0403785275; 0403785540

amoroso@burlo.trieste.it

Via dell'Istria 65/1 - 34100 – TRIESTE

- Università degli Studi di Cagliari/ASL8 Scienze Mediche Genetica Medica/Genetica Molecolare

070-6092914; 070-6092936

carcassi@unica.it

Via Is Guadazzonis 3 - 09126 – CAGLIARI

Centri di riferimento per la diagnostica emocromatosi-non HFE

- Centro Emocromatosi e Malattie Eredometaboliche del Fegato, Dipartimento di Medicina

Interna - Policlinico

0594224356

centro.emocromatosi@policlinico.mo.it

Via del Pozzo 71 - 41100 - MODENA

Associazioni di pazienti: nessuna

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. N Engl J Med. 2004;350:2383-2397.
- Waalen J, Nordestgaard BG, Beutler E. The penetrance of hereditary hemochromatosis. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:203-220.

MALATTIA DELLA FERROPORTINA

Codice ICD9-CM: 275.0

Codice RNG: RCG100

Codice OMIM: 604653

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: metabolismo del ferro, iperferritinemia, siderosi

Malattia

Definizione: patologia autosomica dominante caratterizzata da siderosi prevalentemente epatica e splenica con accumulo elettivo nelle cellule del sistema reticolo endoteliale. Sono state descritte 2 diverse forme di malattia della ferroportina in relazione all'espressione clinica: nella forma "*classica*", la più comune, l'iperferritinemia è precoce mentre la saturazione della transferrina aumenta solo tardivamente; i soggetti sottoposti a salassoterapia e le donne in età fertile manifestano tendenza all'anemia; il danno d'organo è solitamente di lieve entità (lieve fibrosi sinusoidale epatica). La distribuzione del ferro epatico è speculare rispetto a quanto si osserva nell'emocromatosi ereditaria e interessa inizialmente le cellule di Kupffer; solo negli stadi avanzati può essere presente ferro negli epatociti tuttavia senza il gradiente porto-centrale tipico dell'emocromatosi ereditaria. La forma "*non classica*", meno frequente, è caratterizzata da siderosi prevalentemente epatocitaria con manifestazioni cliniche simili a quelle dell'emocromatosi ereditaria.

Eziopatogenesi:

- Gene: Ferroportina (SLC40A1), locus 2q32: codifica per una proteina esportatrice del ferro, espressa principalmente in cellule placentari, enterociti duodenali, epatociti e cellule reticolo-endoteliali dove, in risposta allo stato del ferro intracellulare, a stimoli infiammatori e all'ipossia, regola la fuoriuscita del ferro.
- Sono state descritte diverse mutazioni in tutto il mondo, tra le quali la più frequente comporta la delezione dell'aminoacido valina in posizione 162. Le mutazioni patogeniche possono essere suddivise in 2 gruppi: al I gruppo appartengono le mutazioni che comportano la ritenzione della ferroportina con impossibilità a raggiungere la membrana cellulare e svolgere la sua funzione di trasporto del ferro; al secondo gruppo appartengono le mutazioni che comporterebbero un'insensibilità della proteina espressa in membrana all'azione inibitoria dell'epcidina. A questi 2 meccanismi fisiopatologici corrisponderebbero i 2 diversi fenotipi clinici descritti
- Ereditarietà: autosomica dominante

Diagnosi: è clinica, istopatologica (su biopsia epatica) e genetica, tramite sequenziamento diretto del gene. La risonanza magnetica, nel documentare l'accumulo di ferro negli organi, è utile per la diagnosi non invasiva.

Trattamento: flebotomia se tollerata come trattamento di I scelta, eventualmente con somministrazione di eritropoietina se compare tendenza all'anemizzazione; terapia con chelanti del ferro in alternativa.

Sinonimi:

Epidemiologia: molto rara

Centri di riferimento da delibera regionale

Non specificati (vd emocromatosi ereditaria)

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Centro Emocromatosi, Direttore Prof. A. Pietrangelo c/o Dipartimento di Medicina Interna, ASL Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia, tel. 059/4224356.
centro.emocromatosi@unimore.it
- Centro Metabolismo del Ferro, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza (MI) Tel. 039 2332300. Riferimenti: Dr. Alberto Piperno - Dr.ssa Paola Trombini
- Centro Epatologia e Malattie Metaboliche c/o pad. Granelli, Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi, Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Milano, tel. 02 5503 3757, riferimenti: dr.ssa Silvia Fargion - dr.ssa Anna Ludovica Fracanzani - dr. Luca Valenti

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

- Centro Emocromatosi e Malattie Eredometaboliche del Fegato, Dipartimento di Medicina Interna - Policlinico
0594224356
centro.emocromatosi@policlinico.mo.it
Via del Pozzo 71 - 41100 - MODENA

Associazioni di pazienti: nessuna

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;32:131-138.
- De Domenico I, Ward DM, Musci G, Kaplan J. Iron overload due to mutations in ferroportin. *Haematologica.* 2006;91:92-95.

EMOCROMATOSI NEONATALE

Codice ICD9-CM: 275.0

Codice RNG: RCG100

Codice OMIM: 190000

Categoria: metabolica? alloimmune?

Key-words: metabolismo del ferro, epatite neonatale, siderosi

Malattia

Definizione: malattia caratterizzata da grave insufficienza epatica in età neonatale e severo sovraccarico marziale sistemico con andamento clinico rapidamente progressivo e prognosi infausta. La morte avviene in utero o nella prime settimane di vita; durante la gravidanza si osservano deficit di crescita intrauterino e oligoidroamnios che comporta parto pre-termine. I segni di insufficienza epatica si manifestano fin dai primi giorni di vita e il decesso solitamente avviene per le complicanze emorragiche. Si osserva rialzo dell'alfa-fetoproteina e della ferritina mentre le transaminasi sono in genere nella norma o solo lievemente aumentate. E' presente inoltre grave compromissione della funzione renale che si manifesta con anuria e edema anasarcatico fin dai primi giorni. Reperti autoptici caratteristici sono fibrosi epatica avanzata e accumulo di ferro con distribuzione simile a quella che si osserva nell'emocromatosi dell'adulto, prevalentemente a carico di fegato, cellule pancreatiche acinari e miocardio con risparmio delle cellule reticolo-endoteliali.

Eziopatogenesi: la patologia sembra essere espressione di una grave alterazione del metabolismo del ferro tuttavia il meccanismo patogenetico non è stato ancora identificato. Recentemente è stata proposta una eziopatogenesi alloimmune.

- gene: non noto
- Ereditarietà: incerta

Diagnosi: è prevalentemente autoptica e si basa sul riscontro di accumuli di ferro a carico di fegato, pancreas, miocardio, ghiandole endocrine con risparmio delle cellule reticolo-endoteliali.

Terapia: terapia di supporto dell'insufficienza epatica e renale. In pochi casi si è ricorso al trapianto di fegato con risultati variabili. Sulla base dell'ipotesi di una patogenesi allo-immune è stato proposto il trattamento gestazionale delle madri di bambini deceduti in utero o in età perinatale con diagnosi autoptica di emocromatosi neonatale: la somministrazione di immunoglobuline aspecifiche ad alte dosi durante le gravidanze successive si è dimostrato efficace nel prevenire il ricorrere della patologia nel nascituro.

Sinonimi:

Epidemiologia: molto rara

Centri di riferimento da delibera regionale

Non specificati (vd emocromatosi ereditaria)

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Centro Emocromatosi, Direttore Prof. A. Pietrangelo c/o Dipartimento di Medicina Interna, ASL Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia, tel 059/4224356.

centro.emocromatosi@unimore.it

Associazioni di pazienti:

Nessuna

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Whittington PF. Fetal and infantile hemochromatosis. Hepatology. 2006;43:654-660.

MALATTIA DI GAUCHER, TIPO I

Codice ICD9-CM: 272.7

Codice RNG: RCG080

Codice OMIM: 230800

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: lisosomi, lipidosi, glucocerebrosidasi

Malattia

Definizione: patologia lisosomiale autosomica recessiva caratterizzata dall'accumulo intracellulare di glucosilceramide in vari organi (fegato, milza, midollo osseo), principalmente all'interno di fagociti mononucleati (cellule di Gaucher). Il tipo I è la forma più comune e si caratterizza rispetto alle altre forme per l'assenza di interessamento neurologico. L'esordio clinico si osserva solitamente in età infantile ed è caratterizzato da epato-splenomegalia, pancitopenia, diatesi emorragica e alterazioni ossee quali osteoporosi, fratture spontanee e difetti di crescita, secondarie all'infiltrazione del midollo osseo da parte delle caratteristiche cellule di Gaucher. Lo spettro di manifestazioni cliniche è variabile dal momento che sono stati riportati casi di bambini gravemente sintomatici e di adulti con espressività clinica estremamente lieve anche all'interno della stessa famiglia. Sono state riportate associazioni tra la malattia di Gaucher di tipo I e gammopatie monoclonali benigne, mieloma multiplo, pericardite costrittiva calcifica, interessamento polmonare (infiltrati reitcolo-nodulari, ipertensione polmonare) sindrome epato-polmonare, patologie oculari.

Eziopatogenesi: il deficit di attività enzimatica dell'enzima lisosomiale *beta-glucocerebrosidasi* determina accumulo del metabolita glucosilceramide all'interno delle cellule parenchimali e, in maggior misura, della cellule fagocitiche mononucleate di fegato, milza e midollo osseo. I fagociti assumono un aspetto caratteristico (cellule di Gaucher) all'istologia.

- mutazioni genetiche: gene GBA (*acid beta-glucosidase*, locus 1q21), le mutazioni più comuni riportate in letteratura sono la N370S e la L444P. Tali mutazioni sembrerebbero alterare il processing post-traduzionale della proteina dando luogo ad una forma difettiva con ridotta attività enzimatica.
- ereditarietà autosomica recessiva con penetranza ed espressività variabili

Diagnosi: istopatologica, si basa sulla riconoscimento delle tipiche cellule di Gaucher su biopsia osteomidollare. La determinazione dell'attività enzimatica residua su leucociti da sangue periferico consente di confermare la diagnosi e distinguere le forme omozigoti da quelle eterozigoti. La RM consente di studiare l'interessamento osseo.

Trattamento: in età infantile si rende spesso necessaria la splenectomia per correggere l'anemia e la piastrinopenia; sono stati però riportati diversi casi di aggravamento delle alterazioni ossee post-

splenectomia. La terapia di elezione è la terapia enzimatica sostituiva. Preparati enzimatici, derivati inizialmente da tessuto placentare umano e attualmente ricombinanti, infusi per via endovenosa, sono in grado di determinare un miglioramento delle anomalie ematologiche ed ossee. Sono stati riportati alcuni casi trattati con trapianto di midollo osseo con risultati incoraggianti.

Sinonimi: Deficit di glucocerebrosidasi, GBA deficiency, GD I, malattia di Gaucher non neuronopatica, malattia di Gaucher giovanile non cerebrale.

Epidemiologia: 1:50000 (1:450 nella popolazione degli Ebrei Ashkenazi)

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Patologia Metabolica, RM
- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Biotecnologie cellulari - Sezione Ematologia - Reparto Pediatrico, RM
- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Medicina sperimentale - Servizio di Malattie genetico-metaboliche, RM
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Istituto G. Gaslini U.O. Pediatria II
Largo G. Gaslini 5 - 16147 - GENOVA
010 5636 386
pediatria2@ospedale-gaslini.ge.it
- IRCCS Burlo Garofolo, Unità Malattie Metaboliche
0403785275
0403785540
bembi@burlo.trieste.it
Via dell'Istria 65/1 - 34100 – TRIESTE
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento Metabolismo,

Piazza S. Onofrio, 4 ROMA

tel.: 06.6859.1

- Dipartimento Medicina Interna, Università di Catania

Via S. Sofia 78 - 95123 CATANIA

Tel. 0953781111

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

- Istituto G. Gaslini Lab. Diagnosi Pre e Postnatale Malattie Metaboliche

0105636585

0103776590

diagnosiprepostnatmetab@ospedale-gaslini.it

Largo G. Gaslini 5 - 16147 – GENOVA

- Azienda Ospedaliera Universitaria - Policlinico di Catania - Laboratorio di Immunogenetica e Biologia Molecolare e Clinica

0953782614

0953782617

nunzio.cutuli@policlinico.unict.it

Via Santa Sofia, 78 - 95123 – Catania

- Istituto Nazionale Neurologico C. Besta Div. Biochimica e Genetica / Sede Bicocca

02-2394618

02-2394619

garavaglia@istituto-besta.it

Via Libero Temolo 4 - 20126 – Milano

- Università di Bologna Istituto di Ematologia ed Oncologia medica L.& A. Seràgnoli laboratorio di Biologia Molecolare

051-6363793

051-6364037

gmartino@kaiser.alma.unibo.it

via Massarenti, 9 - 40138 – Bologna

- Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8 CAGLIARI, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie Laboratorio di Genetica Umana.

070 6095508

sdevirgi@mcweb.unica.it

- Ospedale Anna Meyer FIRENZE, Dipartimento di Pediatria-Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie
055 5662409
m.donati@meyer.it
- Institute for Rare Diseases (BIRD Foundation) COSTOZZA DI LONGARE (VI)
0444 555557
uros.hladnik@birdfoundation.org
- Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - AUSL Lecce 1, LECCE
0832 661767
salmaur@tin.it
- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA 06 85358425
bertini@opbg.net
- Laboratorio Genoma ROMA
fiorentino@laboratoriogenoma.it

Associazioni di pazienti: Associazione Italiana Gaucher
Via dell'Arcoiaio 33
50133 Firenze
Tel/fax: 055 612 1297
E mail: info@gaucheritalia.org

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. Acta Paediatr Suppl. 2006;95:103-109.
- Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, Wailoo A, Abrams K, Cooper N, Sutton A, O'Hagan A, Moore D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. Health Technol Assess. 2006;10:iii-iv, ix-136..

MALATTIA DI GAUCHER, TIPO II

Codice ICD9-CM: 272.7

Codice RNG: RCG080

Codice OMIM: 230900

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: lisosomi, lipidosi, neuropatia

Malattia

Definizione: patologia lisosomiale autosomica recessiva secondaria, come le altre forme di malattia di Gaucher, a deficit dell'attività di un enzima coinvolto nel metabolismo lisosomiale dei glicolipidi. Rispetto al Gaucher di tipo I, si caratterizza per l'interessamento neurologico con andamento clinico rapidamente progressivo. L'esordio clinico si osserva solitamente nei primi mesi di vita con l'insorgenza di epatosplenomegalia, ritardo nello sviluppo psico-fisico e rapido e progressivo deterioramento neurologico che porta al decesso in genere entro il secondo anno di vita. Esistono tuttavia quadri clinici caratterizzati da una progressione più lenta con caratteristiche intermedie tra la malattia di Gaucher di tipo II e di tipo III. Tra le manifestazioni neurologiche sono state descritte convulsioni, spasticità, aprassia, anomalie oculomotorie. Sono spesso presenti alterazioni cutanee (su istologia, alterazioni dello strato corneo dovute a difetti della processazione dei lipidi dell'epidermide) che consentirebbero di distinguere precocemente questa forma dalle altre forme di malattia di Gaucher. E' stata descritta una variante acuta perinatale, considerata una forma severa di Gaucher tipo II.

eziopatogenesi mutazioni in genere puntiformi del gene che codifica per l'enzima lisosomiale beta glucosidasi acida causano un deficit variabile di attività enzimatica con conseguente accumulo di glicolipidi all'interno delle cellule parenchimali e soprattutto delle cellule fagocitiche mononucleate con conseguente danno cellulare. L'analisi dei glicolipidi sia nei tessuti periferici che su tessuto cerebellare e liquido cerebrospinale dimostra un aumento della quantità totale con prevalenza di glucosilceramide e riduzione relativa dei gangliosidi, eccetto il ganglioside GD3.

- mutazioni genetiche : gene GBA (locus 1q21), le mutazioni riportate in letteratura sono la N370S e la L444P.
- Ereditarietà autosomica recessiva

diagnosi: determinazione dell'attività enzimatica residua su leucociti da sangue periferico; sequenziamento del gene.

terapia: l'enzima ricombinante infuso per via endovenosa è in grado di determinare un moderato miglioramento delle anomalie ematologiche ed ossee; nelle forme neuronopatiche conclamate la terapia sostitutiva non si è dimostrata in grado di modificare sostanzialmente il decorso clinico.

Sinonimi: Malattia di Gaucher infantile cerebrale, malattia di Gaucher tipo neuronopatico acuto

Epidemiologia: 1:100000

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Patologia Metabolica, RM
- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Biotecnologie cellulari - Sezione Ematologia - Reparto Pediatrico, RM
- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Medicina sperimentale - Servizio di Malattie genetico-metaboliche, RM
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Istituto G. Gaslini U.O. Pediatria II
Largo G. Gaslini 5 - 16147 - GENOVA
010 5636 386
pediatria2@ospedale-gaslini.ge.it
- IRCCS Burlo Garofolo, Unità Malattie Metaboliche
0403785275
0403785540
bembi@burlo.trieste.it
Via dell'Istria 65/1 - 34100 – TRIESTE
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento Metabolismo,
Piazza S. Onofrio, 4 ROMA
tel.: 06.6859.1
- Dipartimento Medicina Interna, Università di Catania
Via S. Sofia 78 - 95123 CATANIA
Tel.0953781111

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

- Istituto G. Gaslini Lab. Diagnosi Pre e Postnatale Malattie Metaboliche
010/5636585; 010/3776590

diagnosiprepostnatmetab@ospedale-gaslini.it

Largo G. Gaslini 5 - 16147 – GENOVA

- Azienda Ospedaliera Universitaria - Policlinico di Catania - Laboratorio di Immunogenetica e Biologia Molecolare e Clinica
095/3782614; 095/3782617

nunzio.cutuli@policlinico.unict.it

Via Santa Sofia, 78 - 95123 – Catania

- Istituto Nazionale Neurologico C.Besta Div. Biochimica e Genetica / Sede Bicocca
02-2394618; 02-2394619

garavaglia@istituto-besta.it

Via Libero Temolo 4 - 20126 – Milano

- Università di Bologna Istituto di Ematologia ed Oncologia medica L.& A. Seràgnoli
laboratorio di Biologia Molecolare
051-6363793; 051-6364037

gmartino@kaiser.alma.unibo.it

via Massarenti, 9 - 40138 – Bologna

- Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8 CAGLIARI, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie Laboratorio di Genetica Umana.
070/6095508

sdevirgi@mcweb.unica.it

- Ospedale Anna Meyer FIRENZE, Dipartimento di Pediatria-Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie
055/5662409

m.donati@meyer.it

- Institute for Rare Diseases (BIRD Foundation) COSTOZZA DI LONGARE (VI)
0444/555557

uros.hladnik@birdfoundation.org V

- Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - AUSL Lecce 1, LECCE
0832/661767

salmaur@tin.it

- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA 06/85358425
bertini@opbg.net
- Laboratorio Genoma ROMA
fiorentino@laboratoriogenoma.it

Associazioni di pazienti: Associazione Italiana Gaucher
Via dell'Arcolaio 33
50133 Firenze
Tel/fax: 055 612 1297
E mail: info@gaucheritalia.org

Scheda elaborata da:
Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:
1-2007

Referenze bibliografiche:

- Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. Acta Paediatr Suppl. 2006;95:103-109.
- Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, Wailoo A, Abrams K, Cooper N, Sutton A, O'Hagan A, Moore D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. Health Technol Assess. 2006;10:iii-iv, ix-136.

MALATTIA DI GAUCHER, TIPO III

Codice ICD9-CM: 272.7

Codice RNG: RCG080

Codice OMIM: 231000

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: lisosomi, lipidosi, interessamento neurologico

Malattia

Definizione: patologia autosomica recessiva dovuta ad accumulo di glucosilceramide, con interessamento neurologico e viscerale. Rispetto alle forme di malattia di Gaucher di tipo II si caratterizza per un esordio clinico più tardivo (età media alla diagnosi 2.5 anni): le manifestazioni cliniche includono, oltre alle anomalie ematologiche comuni alle altre forme di malattia di Gaucher, paralisi di sguardo (prevalentemente nei movimenti orizzontali) e crisi comiziali. Sono state descritte 2 varianti fenotipiche; il tipo IIIA, caratterizzato da mioclono e demenza, e il tipo IIIB con paralisi di sguardo come unica anomalia neurologica e malattia sistemica aggressiva. Alcuni classificano un sottotipo IIIC caratterizzato dalla presenza di calcificazioni cardiovascolari.

Eziopatogenesi: deficit dell'attività dell'enzima beta glucosidasi acida con conseguente accumulo di glicolipidi all'interno delle cellule parenchimali e dei fagociti mononucleati e danno cellulare.

- mutazioni genetiche : gene GBA (locus 1q21)
- Ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: clinica, istopatologica e mediante determinazione dell'attività enzimatica su leucociti da sangue periferico.

Terapia: terapia enzimatica sostitutiva (risultati variabili nelle diverse casistiche), trapianto di midollo osseo

Sinonimi: Malattia di Gaucher giovanile cerebrale, malattia di Gaucher tipo neuronopatico cronico

Epidemiologia: 1:100000

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Patologia Metabolica, RM
- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Biotecnologie cellulari - Sezione Ematologia - Reparto Pediatrico, RM

- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Medicina sperimentale - Servizio di Malattie genetico-metaboliche, RM
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Istituto G. Gaslini U.O. Pediatria II
Largo G. Gaslini 5 - 16147 - GENOVA
010 5636 386
pediatria2@ospedale-gaslini.ge.it
- IRCCS Burlo Garofolo, Unità Malattie Metaboliche
Via dell'Istria 65/1 - 34100 - TRIESTE
0403785540
bembi@burlo.trieste.it
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento Metabolismo,
Piazza S. Onofrio, 4 ROMA
tel.: 06.6859.1
- Dipartimento Medicina Interna, Università di Catania
Via S. Sofia 78 - 95123 CATANIA
Tel.0953781111

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

- Istituto G. Gaslini Lab. Diagnosi Pre e Postnatale Malattie Metaboliche
010/5636585; 010/3776590
diagnosiprepostnatmetab@ospedale-gaslini.it
Largo G. Gaslini 5 - 16147 – GENOVA
- Azienda Ospedaliera Universitaria - Policlinico di Catania - Laboratorio di Immunogenetica e Biologia Molecolare e Clinica
0953782614; 0953782617
nunzio.cutuli@policlinico.unict.it
Via Santa Sofia, 78 - 95123 – Catania

- Istituto Nazionale Neurologico C. Besta Div. Biochimica e Genetica / Sede Bicocca
02-2394618; 02-2394619
garavaglia@istituto-besta.it
Via Libero Temolo 4 - 20126 – Milano
- Università di Bologna Istituto di Ematologia ed Oncologia medica L.& A. Seràgnoli
laboratorio di Biologia Molecolare
051-6363793; 051-6364037
gmartino@kaiser.alma.unibo.it
via Massarenti, 9 - 40138 – Bologna
- Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8 CAGLIARI, Dipartimento di Scienze
Biomediche e Biotecnologie Laboratorio di Genetica Umana.
070 6095508
sdevirgi@mcweb.unica.it
- Ospedale Anna Meyer FIRENZE, Dipartimento di Pediatria-Malattie Metaboliche e
Muscolari Ereditarie
055 5662409
m.donati@meyer.it
- Institute for Rare Diseases (BIRD Foundation) Costozza Di Longare (VI)
0444 555557
uros.hladnik@birdfoundation.org
- Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - AUSL Lecce 1, LECCE
0832 661767
salmaur@tin.it
- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù, ROMA 06 85358425
bertini@opbg.net
- Laboratorio Genoma ROMA
fiorentino@laboratoriogenoma.it

Associazioni di pazienti: Associazione Italiana Gaucher
Via dell'Arcoiaio 33
50133
Firenze
Tel/fax:

055 612 1297

E mail: info@gaucheritalia.org

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. Acta Paediatr Suppl. 2006;95:103-109.

MALATTIA DI NIEMANN PICK TIPO A

Codice ICD9-CM: 272.7

Codice RNG: RCG080

Codice OMIM: 257200

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: sfingomieline, ritardo mentale, epatosplenomegalia

Malattia

Definizione: Malattie caratterizzate da accumulo di sfingomieline e altri lipidi nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale di vari organi e apparati, per deficit di attività enzimatica della *sfingomielinasi acida*. L'accumulo dei fosfolipidi nei neuroni dei gangli della base porta a morte cellulare. I sintomi si manifestano solitamente verso i 6 mesi di età e la morte sopraggiunge entro il terzo anno di vita. Si caratterizza per ittero persistente, incremento del volume addominale da massiva epatosplenomegalia, ipoessia con deficit di crescita, ritardo mentale, gravi disturbi neurologici (ipotonia, rigidità). Sono presenti inoltre interessamento interstiziale polmonare e alterazioni oculari (caratteristica la comparsa di "cherry red spots" all'esame del fondo oculare)

Eziopatogenesi deficit dell'attività dell'enzima sfingomielinasi acida che catalizza il clivaggio della sfingomieline in fosforilcolina e ceramide.

- mutazioni genetiche: gene SMPD 1 (*Sphingomyelin phosphodiesterase-1*), locus 11p 15.4-p 15.1. Tre mutazioni (p.R496L, p.L302P, p.P330SfsX382: NM_000543.2: c.990delC o fsP330) sono responsabili di circa il 90% dei casi di malattia di N.P. di tipo A.
- Ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: clinica, determinazione dell'attività enzimatica residua su linfociti da sangue periferico o fibroblasti in coltura, analisi mutazionale del gene SMPD-1. E' possibile la diagnosi prenatale mediante determinazione dell'attività enzimatica su campione di liquido amniotico o analisi di DNA da villi coriali.

Terapia: terapia di supporto; risultati variabili sono stati riportati con il trapianto di midollo osseo che tutta non sembra in grado di migliorare il quadro neurologico. In corso di valutazione la possibilità del trapianto di cellule staminali.

Sinonimi: deficit di sfingomielinasi

Epidemiologia: 1:100000

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale Microcitemico, CA

- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Patologia Metabolica, RM
- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Medicina sperimentale - Servizio di Malattie genetico-metaboliche, RM
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Istituto G. Gaslini U.O. Pediatria II
Largo G. Gaslini 5 - 16147 - GENOVA
010 5636 386
pediatria2@ospedale-gaslini.ge.it
- IRCCS Burlo Garofolo, Unità di Malattie Metaboliche
Via dell'Istria 65/1 - 34100 - TRIESTE
0403785540
bembi@burlo.trieste.it

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

- Istituto G. Gaslini Lab. Diagnosi Pre e Postnatale Malattie Metaboliche
010/5636585; 010/3776590
diagnosiprepostnatmetab@ospedale-gaslini.it
Largo G. Gaslini 5 - 16147 – GENOVA
- Istituto Nazionale Neurologico C. Besta Div. Biochimica e Genetica / Sede Bicocca
02-2394618; 02-2394619
garavaglia@istituto-besta.it
Via Libero Temolo 4 - 20126 – MILANO
- Ospedale Anna Meyer FIRENZE, Dipartimento di Pediatria-Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie
055 5662409
m.donati@meyer.it
- Institute for Rare Diseases (BIRD Foundation) COSTOZZA DI LONGARE (VI)
0444 555557
uros.hladnik@birdfoundation.org

- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
06 85358425
bertini@opbg.net
- Laboratorio Genoma ROMA
fiorentino@laboratoriogenoma.it
- Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8 CAGLIARI, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie Laboratorio di Genetica Umana.
070 6095508
sdevirgi@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

Cometa A.S.M.M.E.

Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS

Via Vittorio Veneto 12A - 35020 Legnaro (PD)

Tel. 049.977.24.48

e-mail: info@cometaasmme.org

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- McGovern MM, Aron A, Brodie SE, Desnick RJ, Wasserstein MP. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology* 2006;66:228-232
- Simonaro CM, Park JH, Eliyahu E, Shtraizent N, McGovern MM, Schuchman EH. Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Am J Hum Genet.* 2006;78:865-870.

MALATTIA DI NIEMANN PICK TIPO B

Include tipo E e tipo F

Codice ICD9-CM: 272.7

Codice RNG: RCG080

Codice OMIM: 607616

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: sfingomieline, epatosplenomegalia, ipocolesterolemia

Malattia

Definizione: come la malattia di Niemann Pick di tipo A, è una patologia caratterizzata da intracellulare di sfingomieline e altri lipidi. Si differenzia dalla forma di tipo B per l'interessamento viscerale massivo (milza, fegato, polmoni) in assenza di manifestazioni neurologiche. Un tempo descritta come "istiocitosi blu mare" per la tipica colorazione che assumono gli istiociti alla valutazione istologica, si manifesta solitamente in età giovanile con epato-splenomegalia marcata, difetti di accrescimento osseo, infiltrati polmonari bilaterali, ipocolesterolemia LDL e HDL e ridotti livelli di ApoAI, osteoporosi e fratture ossee spontanee. Sono stati descritti anche un tipo E, caratterizzato da esordio in età adulta con epatosplenomegalia e depositi di sfingomieline a carico di fegato, milza e midollo osseo, ed un tipo F in 2 pazienti con esordio clinico in età infantile e interessamento viscerale in presenza di una forma termolabile dell'enzima.

Eziopatogenesi deficit dell'attività dell'enzima sfingomielinasi acida

- mutazioni genetiche: gene SMPD 1, la mutazione più frequentemente riscontrata è la R608del. A differenza delle mutazioni associate alla malattia di Niemann Pick di tipo A, che determinano perdita dell'attività catalitica dell'enzima, questa mutazione determina la produzione di un enzima con attività catalitica ridotta ma rilevabile.
- Ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: clinica, determinazione dell'attività enzimatica residua su linfociti o fibroblasti in coltura, sequenziamento del gene SMPD-1. E' possibile la diagnosi prenatale mediante determinazione dell'attività enzimatica su campione di liquido amniotico o analisi di DNA da villi coriali.

Terapia: sono stati descritti casi trattati con somministrazioni di cellule epiteliali amniotiche come fonte di sfingomielinasi esogena con parziale correzione del fenotipo. In corso di valutazione la possibilità di ricorrere a terapia enzimatica sostitutiva mediante enzima ricombinante.

Sinonimi: deficit di sfingomielinasi tipo B, malattia di Niemann Pick non neuronopatica.

Epidemiologia: estremamente rara

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Patologia Metabolica, RM
- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Medicina sperimentale - Servizio di Malattie genetico-metaboliche, RM
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Istituto G. Gaslini U.O. Pediatria II
Largo G. Gaslini 5 - 16147 - GENOVA
010 5636 386
pediatria2@ospedale-gaslini.ge.it
- IRCCS Burlo Garofolo, Unità di Malattie Metaboliche
Via dell'Istria 65/1 - 34100 - TRIESTE
0403785540
bembi@burlo.trieste.it

Centri di riferimento per diagnostica avanzata

- Istituto G. Gaslini Lab. Diagnosi Pre e Postnatale Malattie Metaboliche
010/5636585; 0103776590
diagnosiprepostnatmetab@ospedale-gaslini.it
Largo G. Gaslini 5 - 16147 – GENOVA
- Istituto Nazionale Neurologico C. Besta Div. Biochimica e Genetica / Sede Bicocca
02-2394618; 02-2394619
garavaglia@istituto-besta.it
Via Libero Temolo 4 - 20126 – MILANO
- Ospedale Anna Meyer FIRENZE, Dipartimento di Pediatria-Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie
055 5662409
m.donati@meyer.it

- Institute for Rare Diseases (BIRD Foundation) COSTOZZA DI LONGARE (VI)
0444 555557
uros.hladnik@birdfoundation.org V
- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
06 85358425
bertini@opbg.net
- Laboratorio Genoma ROMA
fiorentino@laboratoriogenoma.it
- Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8 CAGLIARI, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie Laboratorio di Genetica Umana.
070 6095508
sdevirgi@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

Cometa A.S.M.M.E.

Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS

Via Vittorio Veneto 12A - 35020 Legnaro (PD)

Tel. 049.977.24.48

info@cometaasmme.org

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, McGovern MM. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2006;149:554-559
- Kolodny EH. Niemann-Pick disease. *Curr Opin Hematol.* 2000;7:48-52.

MALATTIA DI NIEMANN PICK TIPO C1

Include Tipo D e tipo Nuova Scozia

Codice ICD9-CM: 272.7

Codice RNG: RCG080

Codice OMIM: 257220

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: sfingomieline, fegato, neuropatia

Malattia

Definizione: patologia autosomica recessiva a fenotipo molto variabile; i sintomi più tipicamente si manifestano intorno ai 2-4 anni di età e sono principalmente di carattere neurologico (atassia, convulsioni, spasticità, distonia, paralisi di sguardo sopranucleare) e psichiatrico. L'epatosplenomegalia, quando presente, è solitamente di moderata entità ma a volte l'interessamento epatico (ittero colestatico progressivo) può essere fatale. Nelle forme ad esordio infantile, la morte solitamente sopraggiunge entro i 15 anni di età. Sono state riportate anche forme ad esordio in età adulta a progressione più lenta. Il deterioramento neurologico sembra essere la caratteristica predominante di questa patologia. In più del 90% dei soggetti di un'ampia casistica sono stati riscontrati deficit nell'esterificazione del colesterolo. Su biopsie midollari si osservano le caratteristiche cellule schiumose e/o istiociti blu-mare. Alcuni studiosi hanno identificato 3 diversi fenotipi: il primo, a esordio clinico precoce, (1-2 anni di età) è caratterizzato da un andamento rapidamente progressivo associato a severa disfunzione epatica e ritardo psicomotorio seguiti da atassia, spasticità, demenza; il secondo a esordio ritardato e progressione più lenta, caratterizzato da lieve compromissione cognitiva e, più tardivamente, atassia, demenza, disturbi extrapiramidali; il terzo, a esordio tardivo (adolescenza o età adulta) e progressione lenta. La malattia di Niemann Pick tipo Nuova Scozia o D è analoga al tipo C ma sembra avere un fenotipo clinico meno eterogeneo ed è stata descritta unicamente in famiglie della Nuova Scozia. Le complicanze neurologiche, a graduale insorgenza, comprendono atassia, afasia, poi spasmi e tremori diffusi; altri sintomi sono demenza, distonia ed altre turbe psichiche. L'epatomegalia è meno importante rispetto ai tipi A e B, ma può essere letale e associata ad ittero; può avere esito fatale tra 5-15 anni.

Eziopatogenesi nel 95% dei pazienti è presente un deficit del prodotto del gene NPC1, una glicoproteina di membrana localizzata principalmente negli endosomi; il restante 5% dei pazienti ha mutazioni a carico del gene NPC2 che codifica per una proteina lisosomiale in grado di legare il colesterolo. NPC1 e NPC2 sono coinvolte nel trasporto e nel processing post-lisosomiale e endosomiale del colesterolo e di glicolipidi: le mutazioni patogenetiche comportano un difetto di

immagazzinamento e esterificazione del colesterolo con conseguente calo dell'attività della sfingomielinasi lisosomiale e lipidosi intracellulare. Nei neuroni si osservano non solo depositi di colesterolo ma anche presenza di materiale neurofibrillare contenenti filamenti a elica come quelli che si osservano nella malattia di Alzheimer e in altre malattie neurodegenerative. La presenza delle neurofibrille distingue la malattia di Niemann Pick di tipo C dalle altre forme.

- mutazioni genetiche: gene NPC1, locus 18q11-q12, sono state descritte numerose diverse mutazioni puntiformi e delezioni, che danno luogo a ridotti livelli della proteina
- Ereditarietà: autosomica recessiva

Diagnosi: clinica, analisi biochimiche su siero per lo studio dell'esterificazione del colesterolo, filipin staining su fibroblasti in coltura, sequenziamento del gene NPC1 e NPC2 (sono presenti mutazioni di questi geni nel 94% dei pazienti con diagnosi clinica).

Terapia: terapia di supporto; l'inibizione della sintesi di glicosfingolipidi tramite somministrazione di n-butyldeoxynojirimicina ha dato benefici in una parte dei soggetti trattati ma è da considerarsi ancora una terapia sperimentale.

Sinonimi: malattia di Niemann Pick con blocco dell'esterificazione del colesterolo, malattia di Niemann Pick subacuta giovanile, malattia di Niemann Pick cronica neuronopatica, malattia di Niemann Pick senza deficit di sfingomielinasi, malattia da accumulo neuroviscerale con oftalmoplegia sopranucleare verticale

Epidemiologia: estremamente rara

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Patologia Metabolica, RM
- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Medicina sperimentale - Servizio di Malattie genetico-metaboliche, RM
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dipartimento di Scienze Scienze Biomediche, Università di Modena e Reggio Emilia

sebc@unimore.it

059/2055423

- Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Comportamento
Policlinico "Le Scotte" Viale Bracci 2, 53100 SIENA
0577 585763
federico@unisi.it

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

- Istituto Nazionale Neurologico C.Besta Div. Biochimica e Genetica / Sede Bicocca
02-2394618
02-2394619
garavaglia@istituto-besta.it
Via Libero Temolo 4 - 20126 – MILANO
- Institute for Rare Diseases (BIRD Foundation) COSTOZZA DI LONGARE (VI)
0444 555557
uros.hladnik@birdfoundation.org
- Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Comportamento
Policlinico "Le Scotte" Viale Bracci 2, 53100 SIENA
0577 585763
federico@unisi.it

Associazioni di pazienti:

Cometa A.S.M.M.E.

Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS

Via Vittorio Veneto 12A - 35020 Legnaro (PD)

Tel. 049.977.24.48

info@cometaasmme.org

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1/2007

Referenze bibliografiche:

- Sturley SL, Patterson MC, Balch W, Liscum L. The pathophysiology and mechanisms of NP-C disease. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1685:83-87.
- Patterson MC, Platt F. Therapy of Niemann-Pick disease, type C. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1685:77-82.

TIROSINEMIA TIPO 1

Codice ICD9-CM: 270.2

Codice RNG: RCG 040

Codice OMIM: 276700

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: aminoacidi, interessamento epato-renale, disturbi neurologici

Malattia

Definizione: patologia autosomica recessiva causata da assenza di attività enzimatica della fumarilacetatoacetasi, l'ultimo enzima della catena di degradazione della tirosina. Si manifesta clinicamente in 2 forme, acuta e cronica. Il quadro clinico della forma acuta compare precocemente nei primi anni di vita ed è caratterizzato all'esordio da necrosi epatocellulare e ipermetioninemia (le urine hanno un odore caratteristico per la presenza di elevate quantità di metionina e altri metaboliti) seguite dalla comparsa di cirrosi con grave insufficienza epatica associata a sindrome renotubulare di Fanconi. Altre manifestazioni cliniche includono cardiomiopatia e disturbi neurologici (neuropatia periferica con crisi dolorose, ileo paralitico, vomito, debolezza muscolare). I pazienti che sopravvivono oltre i 2 anni di vita hanno un elevato rischio di sviluppare epatocarcinoma (18%). Nella forma cronica la sintomatologia è più subdola, si manifesta con insufficienza epatica progressiva associata a tubulopatia di Fanconi e rachitismo ipofosfatemico. Non rara complicanza è l'insorgenza di crisi neurologiche acute con caratteristiche simili alla Porfiria, che possono complicare anche in maniera fatale il decorso della malattia.

Eziopatogenesi: deficit di fumarilacetatoacetasi con conseguente accumulo intracellulare di succinil-acetone che reagisce con aminoacidi e proteine alterando diversi processi metabolici cellulari, compresi i processi di riparazione del DNA.

- Gene: FAH locus 15q23-q25. Sono state descritte mutazioni introniche a carico di siti di splicing e mutazioni esoniche. Le mutazioni che determinano perdita completa dell'attività enzimatica sono associate alla forma acuta mentre mutazioni che determinano la produzione di una proteina con ridotta attività enzimatica si associano alla forma cronica.
- Ereditarietà: autosomica recessiva

Diagnosi: è possibile la diagnosi prenatale mediante il dosaggio del succinil-acetone su liquido amniotico o la misurazione dell'attività della fumarilacetatoacetasi su cellule amniotiche in coltura.

Trattamento: trapianto di fegato per le forme acute con insufficienza epatica; restrizione dell'apporto dietetico di tirosina; terapia enzimatica sostitutiva con enzima ricombinante.

Sinonimi: tirosinemia epato-renale, deficit di fumaril-acetatoacetasi

Epidemiologia: 1:120000

Centri di riferimento da delibera regionale

Non identificati

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Section of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, 9700 RB Groningen, The Netherlands
- Department of Clinical Chemistry, Goteborg University, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden. Elisabeth.Holme@clinchem.gu.se
- Children's Hospital, University of Essen, Essen, Germany
ulrich.baumann@bch.nhs.uk

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

- Istituto G. Gaslini Lab. Diagnosi Pre e Postnatale Malattie Metaboliche
010/5636585; 010/3776590
diagnosiprepostnatmetab@ospedale-gaslini.it
Largo G. Gaslini 5 - 16147 – GENOVA
- Ospedale Anna Meyer FIRENZE, Dipartimento di Pediatria-Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie
055/5662409
m.donati@meyer.it
- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA
06/85358425
bertini@opbg.net
- Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8 CAGLIARI, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie Laboratorio di Genetica Umana.
070/6095508
sdevirgi@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti: Cometa A.S.M.M.E.
Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Vittorio Veneto 12A - 35020 Legnaro (PD)
Tel. 049.977.24.48 info@cometaasmme.org

Scheda elaborata da:
Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:
1/2007

Referenze bibliografiche:

- Scott CR. The genetic tyrosinemias. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006;142:121-126.
- Pitkanen ST, Salo MK, Heikinheimo M. Hereditary tyrosinaemia type I: from basics to progress in treatment. Ann Med. 2000;32:530-838.

GALATTOSEMIA

Codice ICD9-CM: 271.1

Codice RNG: RCG060

Codice OMIM: 230400

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: glucidi, epatopatia, ritardo mentale

Malattia

Definizione: patologia causata da un'alterazione del metabolismo del galattosio caratterizzata dall'insorgenza nei primi mesi di vita di ipoessia con scarso incremento ponderale, vomito, diarrea, letargia, ipotonia, epatomegalia e segni di insufficienza epatica (ittero, sanguinamenti). Sono tipicamente aumentati i livelli serici degli aminoacidi, in particolare fenilalanina, tirosina e metionina e si osservano segni di compromissione della funzione tubulare renale (acidosi metabolica, galattosuria, glicosuria, albuminuria, aminoaciduria). Sono comuni disturbi della coagulazione ed anche anemia emolitica. La cataratta è frequentemente rilevabile già alla presentazione con la lampada a fessura. Meno frequente l'andamento cronico caratterizzato da ipoessia, vomito, deficit di crescita. Anche i bambini in cui il trattamento viene intrapreso precocemente sono a rischio di sviluppare complicanze quali ritardo mentale, disturbi del linguaggio e delle funzione motoria. Nelle donne è frequente l'ipogonadismo ipogonadotropo.

- **Eziopatogenesi:** deficit dell'enzima galattosio-fosfato uridil-transferasi
 - mutazioni genetiche: gene GALT, locus 9p13
 - Ereditarietà autosomica recessiva
- **diagnosi:** determinazione dell'attività enzimatica su eritrociti da sangue periferico: gli individui affetti hanno un'attività enzimatica residua inferiore al 5% di quella dei controlli. Ricerca di mutazioni del gene GALT.
- **Terapia:** la dieta priva di lattosio e galattosio nei primi 10 giorni di vita è in grado di ripristinare una normale funzione epatica e può prevenire il ritardo mentale.

Sinonimi: deficit di galattosio-fosfato uridiltransferasi , galattosemia classica.

Epidemiologia: 1:30000-50000

Centri di riferimento da delibera regionale: non identificati

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dipartimento di Pediatria, Università di Verona,
- Department of Pediatrics, Division of Metabolic Disorders, Academic Medical Centre (G8 205), University Hospital of Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam, The Netherlands. a.m.bosch@amc.uva.nl

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

- Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8 CAGLIARI, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie Laboratorio di Genetica Umana.
070/6095508
sdevirgi@mcweb.unica.it
- IRCCS "Saverio De Bellis" U.O. di Genetica Medica U.O. di Genetica Medica
Via della Resistenza, CASTELLANA GROTTA (BA)
080/4960671
mattiagentile@libero.it
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata Reparto di Genetica Medica,
Viale Oxford 81 00133 ROMA
06/20900665
novelli@med.uniroma2.it
- Laboratorio Centrale Croce Rossa Italiana
Via B. Ramazzini 15 00152 ROMA
06/6535008
i.delaroche@tin.it
- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Piazza S. Onofrio 4 00165 ROMA
06/68592275
rizzoc@opbg.net

Associazioni di pazienti: Cometa A.S.M.M.E.
Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Vittorio Veneto 12A - 35020 Legnaro (PD)
Tel. 049.977.24.48
info@cometaasmme.org

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29:516-525.

ACERULOPLASMINEMIA

Codice ICD9-CM: 275.0 (?) 277.9(disordini non spec. del metabol.)

Codice RNG: RC0120

Codice OMIM: 604290

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: ferro, diabete, neuropatia

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da accumulo di ferro nel cervello e negli organi parenchimatosi. La classica triade sintomatologica consiste in diabete mellito, degenerazione retinica e disturbi neurologici (blefarospasmo, distonia facciale e oculare, tremori, corea e atassia) che insorgono in un intervallo di età variabile tra i 25 e i 60 anni. Possono essere presenti disturbi psichiatrici come depressione e disfunzioni cognitive (demenza progressiva) soprattutto negli individui di età superiore ai 50 anni. Solitamente è presente lieve anemia.

Eziopatogenesi: accumulo di ferro intracellulare dovuto ad assenza dell'attività ferrossidasica della ceruloplasmina che catalizza l'ossidazione da ferro trivalente a bivalente e la perossidazione del ferro necessaria per la formazione del complesso ferro-transferrina. La ceruloplasmina è una proteina coinvolta nel metabolismo del ferro e nell'uptake del ferro ferrico da parte della transferrina. L'assenza della sua attività enzimatica comporta accumulo intracellulare di ferro e anemia che non viene corretta dalla somministrazione di ferro ma di ceruloplasmina. Anche la degenerazione retinica è dovuta all'aumento progressivo della concentrazione di ferro nell'epitelio retinico.

- mutazioni genetiche: sono state descritte diverse mutazioni puntiformi e inserzioni a carico del gene della ceruloplasmina, locus 3q23-q24.
- Ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: agli esami biochimici sono presenti ipo-aceruloplasminemia, ridotti livelli di ferro sierico e iperferritinemia. La biopsia epatica mostra un accumulo di ferro simile a quello che si osserva nell'emocromatosi ereditaria. Alla RM si osserva riduzione dell'intensità del segnale a livello dei nuclei della base sia nelle sequenze T1 che T2 pesate.

Terapia: somministrazione di plasma fresco congelato per correggere l'ipo-ceruloplasminemia e chelanti del ferro (deferoxamina s.c.) per rimuovere il ferro depositato.

Sinonimi:

Epidemiologia: molto rara

Centri di riferimento da delibera regionale: non identificati

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Azienda Ospedaliera San Luigi, 10043-Orbassano, Torino, Italy.

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Piazza S. Onofrio 4 ROMA
06 68592275

Associazioni di pazienti

Cometa A.S.M.M.E.

Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS

Via Vittorio Veneto 12A - 35020 Legnaro (PD)

Tel. 049.977.24.48

info@cometaasmme.org

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Xu X, Pin S, Gathinji M, Fuchs R, Harris ZL. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1012:299-305.
- Harris ZL. Aceruloplasminemia. *J Neurol Sci.* 2003;207:108-109.

ATRANSFERRINEMIA

Codice ICD9-CM: 273.8

Codice RNG: RC0 130

Codice OMIM: 190000

Categoria: malattie metaboliche/tesaurismosiche

Key-words: ferro, anemia, ritardo di crescita

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da anemia microcitica e accumulo marziale con livelli di transferrina sierica inferiori a 10 mg/dl. L'esordio clinico si osserva solitamente in età infantile con ritardo di crescita e severa anemia microcitica; se non trattata compaiono insufficienza cardiaca ed epatica secondarie all'accumulo di ferro. Istologicamente, la distribuzione del ferro è simile a quella che si osserva nell'emocromatosi ereditaria.

Eziopatogenesi:

- gene: Transferrina, TF, locus 3q21
- Ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: clinica, ridotti livelli di transferrina sierica, sequenziamento del gene TF.

Terapia: somministrazione per via parenterale di transferrina, trattamento del sovraccarico marziale con chelanti.

Sinonimi: ipotransferrinemia.

Epidemiologia: molto rara

Centri di riferimento da delibera regionale

Non identificati

Centri di riferimento per competenza scientifica

Non noti

Centri di riferimento per la diagnostica avanzata

Non noti

Associazioni di pazienti

Non note

Scheda elaborata da:

Francesca FERRARA

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Ponka P. Rare causes of hereditary iron overload. Semin Hematol. 2002;39:249-262.

PORFIRIA ACUTA INTERMITTENTE

Codice ICD9-CM: 277.1

Codice RNG: RCG110

Codice OMIM: 176000

Categoria: malattie metaboliche / da accumulo / porfirie

Key words: porfirie, alcool, cirrosi

Malattia

Definizione: le Porfirie comprendono un gruppo di malattie monogeniche, caratterizzate dall'accumulo e dalla ipersecrezione di porfirine e dei loro precursori (acido delta-aminolevulinico, ALA e porfobilinogeno, PBG), come conseguenza del difetto di uno degli otto enzimi che intervengono nella biosintesi dell'eme. L'accumulo di porfirine avviene in sedi diverse, tra cui è frequentemente interessato il fegato, con frequente evoluzione verso la cirrosi soprattutto in presenza di consumo etanologico. La Porfiria acuta intermittente (AIP) è caratterizzata clinicamente da crisi neuroviscerali, la cui manifestazione più frequente è rappresentata dal dolore addominale, che spesso sono precipitate da farmaci, alcool, ridotto introito calorico, o infezioni.

Eziopatogenesi: come conseguenza del difetto enzimatico, i precursori dell'eme sono sintetizzati in eccesso nel fegato, ed ingenti quantità dei composti a monte del blocco enzimatico sono eliminati nelle urine.

- mutazioni genetiche: *HMBS* (UPS), mappato sul locus 11q23.3, che codifica l'enzima idrossimetilbilano sintasi o porfobilinogeno deaminasi, il terzo nella catena biosintetica dell'eme.
- ereditarietà autosomica dominante con penetranza incompleta

Diagnosi: si basa sul dosaggio del PBG urinario durante l'attacco acuto, ma anche nelle fasi di remissione risulta alterato. L'analisi del DNA dovrebbe essere eseguita quando possibile per confermare la diagnosi e per lo screening familiare.

Trattamento: la diagnosi va confermata prima possibile al fine di evitare inappropriati trattamenti farmacologici che potrebbero scatenare le crisi; il trattamento prevede l'infusione giornaliera di eme per 3-4 gg consecutivi; se vomito ripetuto, può essere necessaria l'infusione di glucosate per evitare il digiuno protratto, che può anch'esso precipitare le crisi; in relazione alle necessità cliniche, da considerare l'opportunità di trattamento sintomatico per crisi ipertensive, dolore addominale e convulsioni

Sinonimi:

Porfiria tipo svedese

Epidemiologia: 0.5-10/100.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Area Ospedale Civile - Clinica Medica, UD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- A.O. San Martino - ASL3, GE
- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Santa Barbara, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- Azienda Ospedaliera Meyer - Clinica Pediatrica I, FI
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "SS. Trinità", CA
- Policlinico Universitario, CA
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Azienda Ospedaliera S. Gerardo, MI
- Istituti Fisioterapici Ospedalieri di ROMA - Istituto "S. Gallicano" - Centro per le Porfirie, RM
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCCS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it
- Centro Anemie Congenite, Policlinico Universitario Ospedale Maggiore, Via della Pace 15, 20122, Milano
02-50320721
maria.cappellini@unimi.it

Laboratori di diagnosticata avanzata in Italia

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCSS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it
- Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologiche, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Viale Cappuccini 1, 71013 San Giovanni Rotondo (FG)
0882-410229
s.santini@operapadrepio.it; m.pileri@operapadrepio.it; gararc@libero.it

Associazioni di pazienti

- A.Ma.PO (Associazione Malati di Porfiria)
Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
info@amapo.it
- COMETA ASSME (Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Vittorio Veneto 12/A , 35020 Legnaro (PD)
049-9903303
info@cometaassme.org
- IRIS (Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare)
Viale Regione Siciliana 1325, 90135 Palermo
338-9778006
associazioneiris@libero.it
- META (Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e della Valle d'Aosta)
Clinica Pediatrica, Piazza Polonia 94, 10126 Torino
011-590370
mariabenazzo@libero.it
- UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare – ONLUS)
Castello 3816, 30122 Venezia
041-2410886
info@uniamo.org

- AISMME (Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)

Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova

049-9366129

info@aissme.org

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Grandchamp B. Acute intermittent porphyria. Semin Liver Dis. 1998;18:17-24.
- Kauppinen R. Porphyrias. Lancet. 2005;365:241-252.

COPROPORFIRIA EREDITARIA

Codice ICD9-CM: 277.1

Codice RNG: RCG110

Codice OMIM: 121300

Categoria: malattie metaboliche / da accumulo / porfirie

Key words: porfirie, alcool, cirrosi

Malattia

Definizione: le Porfirie comprendono un gruppo di malattie monogeniche, caratterizzate dall'accumulo e dalla ipersecrezione di porfirine e dei loro precursori (acido delta-aminolevulinico, ALA e porfobilinogeno, PBG), come conseguenza del difetto di uno degli otto enzimi che intervengono nella biosintesi dell'eme. L'accumulo di porfirine avviene in sedi diverse, tra cui è frequentemente interessato il fegato, con frequente evoluzione verso la cirrosi soprattutto in presenza di consumo etanolic. La Coproporfiria Ereditaria è caratterizzata clinicamente da crisi neuroviscerali, la cui manifestazione più frequente è rappresentata dal dolore addominale, che spesso sono precipitate da farmaci, alcool, ridotto introito calorico, o infezioni, e accompagnate da fragilità cutanea.

Eziopatogenesi: come conseguenza del difetto enzimatico, i precursori dell'eme sono sintetizzati in eccesso nel fegato, ed ingenti quantità dei composti a monte del blocco enzimatico sono eliminati nelle urine.

- mutazioni genetiche *CPOX*, mappato sul locus 3q12, che codifica l'enzima coproporfirinogeno ossidasi, il sesto nella catena biosintetica dell'eme.
- ereditarietà autosomica dominante con penetranza incompleta

Diagnosi: si basa sul dosaggio del PBG urinario durante l'attacco acuto, in quanto nelle fasi di remissione spesso risulta normale. L'analisi del DNA dovrebbe essere eseguita quando possibile per confermare la diagnosi e per lo screening familiare.

Trattamento: la diagnosi va confermata prima possibile al fine di evitare inappropriati trattamenti farmacologici che potrebbero scatenare le crisi; il trattamento prevede l'infusione giornaliera di eme per 3-4 gg consecutivi; se vomito ripetuto, può essere necessaria l'infusione di glucosate per evitare il digiuno protratto, che può anch'esso precipitare le crisi; in relazione alle necessità cliniche, da considerare l'opportunità di trattamento sintomatico per crisi ipertensive, dolore addominale e convulsioni; fotoprotezione per le manifestazioni cutanee.

Sinonimi:**Epidemiologia:** 0.5-10/100.000**Centri di riferimento da delibera regionale**

- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Area Ospedale Civile - Clinica Medica, UD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- A.O. San Martino - ASL3, GE
- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Santa Barbara, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- Azienda Ospedaliera Meyer - Clinica Pediatrica I, FI
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "SS. Trinità", CA
- Policlinico Universitario, CA
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Azienda Ospedaliera S. Gerardo, MI
- Istituti Fisioterapici Ospedalieri di ROMA - Istituto "S. Gallicano" - Centro per le Porfirie, RM
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCSS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it

- Centro Anemie Congenite, Policlinico Universitario Ospedale Maggiore, Via della Pace 15, 20122, Milano
02-50320721
maria.cappellini@unimi.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCSS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it
- Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologiche, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Viale Cappuccini 1, 71013 San Giovanni Rotondo (FG)
0882-410229
s.santini@operapadrepio.it; m.pileri@operapadrepio.it; gararc@libero.it

Associazioni di pazienti

- A.Ma.PO (Associazione Malati di Porfiria)
Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
info@amapo.it
- COMETA ASSME (Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Vittorio Veneto 12/A , 35020 Legnaro (PD)
049-9903303
info@cometaassme.org
- IRIS (Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare)
Viale Regione Siciliana 1325, 90135 Palermo
338-9778006
associazioneiris@libero.it
- META (Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e della Valle d'Aosta)
Clinica Pediatrica, Piazza Polonia 94, 10126 Torino
011-590370
mariabenazzo@libero.it

- UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare – ONLUS)
Castello 3816, 30122 Venezia
041-2410886
info@uniamo.org
- AISMME (Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
049-9366129
info@aissme.org

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Kauppinen R. Porphyrias. Lancet. 2005;365:241-252.

PORFIRIA ACUTA EPATICA

Codice ICD9-CM: 277.1

Codice RNG: RCG110

Codice OMIM: 125270

Categoria: malattie metaboliche / da accumulo / porfirie

Key words: porfirie, alcool, cirrosi

Malattia

Definizione: le Porfirie comprendono un gruppo di malattie monogeniche, caratterizzate dall'accumulo e dalla ipersecrezione di porfirine e dei loro precursori (acido delta-aminolevulinico, ALA e porfobilinogeno, PBG), come conseguenza del difetto di uno degli otto enzimi che intervengono nella biosintesi dell'eme. L'accumulo di porfirine avviene in sedi diverse, tra cui è frequentemente interessato il fegato, con frequente evoluzione verso la cirrosi soprattutto in presenza di consumo etanolic. La Porfiria acuta epatica (HAP) è caratterizzata clinicamente da crisi neuroviscerali, la cui manifestazione più frequente è rappresentata dal dolore addominale, che spesso sono precipitate da farmaci, alcool, ridotto introito calorico, o infezioni, o da alterazioni neurologiche croniche, come ritardo mentale e atassia.

Eziopatogenesi: come conseguenza del difetto enzimatico, i precursori dell'eme sono sintetizzati in eccesso nel fegato, ed ingenti quantità dei composti a monte del blocco enzimatico sono eliminati nelle urine.

- mutazioni genetiche *ALAD*, mappato sul locus 9q34, che codifica l'enzima aminolevulinato deidratasi, il secondo nella catena biosintetica dell'eme.
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: si basa sull'aumentata escrezione urinaria di ALA e coproporfirina in presenza di ridotta attività ALAD eritrocitaria. L'analisi del DNA dovrebbe essere eseguita quando possibile per confermare la diagnosi e per lo screening familiare.

Trattamento: la diagnosi va confermata prima possibile al fine di evitare inappropriati trattamenti farmacologici che potrebbero scatenare le crisi; il trattamento prevede l'infusione giornaliera di eme per 3-4 gg consecutivi; se vomito ripetuto, può essere necessaria l'infusione di glucosate per evitare il digiuno protratto, che può anch'esso precipitare le crisi; in relazione alle necessità cliniche, da considerare l'opportunità di trattamento sintomatico per crisi ipertensive, dolore addominale e convulsioni

Sinonimi:

Porfiria da deficit dell'aminolevulinato deidratasi

Epidemiologia: sporadiche segnalazioni

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Area Ospedale Civile - Clinica Medica, UD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- A.O. San Martino - ASL3, GE
- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Santa Barbara, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- Azienda Ospedaliera Meyer - Clinica Pediatrica I, FI
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "SS. Trinità", CA
- Policlinico Universitario, CA
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Azienda Ospedaliera S. Gerardo, MI
- Istituti Fisioterapici Ospedalieri di ROMA - Istituto "S. Gallicano" - Centro per le Porfirie, RM
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCSS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it
- Centro Anemie Congenite, Policlinico Universitario Ospedale Maggiore, Via della Pace 15, 20122, Milano
02-50320721
maria.cappellini@unimi.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCSS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it
- Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologiche, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Viale Cappuccini 1, 71013 San Giovanni Rotondo (FG)
0882-410229
s.santini@operapadrepio.it; m.pileri@operapadrepio.it; gararc@libero.it

Associazioni di pazienti

- A.Ma.PO (Associazione Malati di Porfiria)
Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
info@amapo.it
- COMETA ASSME (Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Vittorio Veneto 12/A , 35020 Legnaro (PD)
049-9903303
info@cometaassme.org
- IRIS (Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare)
Viale Regione Siciliana 1325, 90135 Palermo
338-9778006
associazioneiris@libero.it
- META (Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e della Valle d'Aosta)
Clinica Pediatrica, Piazza Polonia 94, 10126 Torino
011-590370
mariabenazzo@libero.it
- UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare – ONLUS)
Castello 3816, 30122 Venezia
041-2410886
info@uniamo.org

- AISMME (Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
049-9366129
info@aissme.org

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Kauppinen R. Porphyrias. Lancet. 2005;365:241-252.

PORFIRIA CUTANEA TARDA

Codice ICD9-CM: 277.1

Codice RNG: RCG110

Codice OMIM: 176100

Categoria: malattie metaboliche / da accumulo / porfirie

Key words: porfirie, iperpigmentazione, cirrosi

Malattia

Definizione: le Porfirie comprendono un gruppo di malattie monogeniche, caratterizzate dall'accumulo e dalla ipersecrezione di porfirine e dei loro precursori (acido delta-aminolevulinico, ALA e porfobilinogeno, PBG), come conseguenza del difetto di uno degli otto enzimi che intervengono nella biosintesi dell'eme. L'accumulo di porfirine avviene in sedi diverse, tra cui è frequentemente interessato il fegato, con frequente evoluzione verso la cirrosi soprattutto in presenza di consumo etanolic. La Porfiria cutanea tarda (PCT) è caratterizzata clinicamente da manifestazioni cutanee (iperpigmentazione e ipertricosi zigomatica) ed epatopatia cronica, variabile da modeste alterazioni delle transaminasi sino alla cirrosi che può progredire all'HCC; è associata con alcuni importanti fattori di rischio, quali le mutazioni del locus HFE, le infezioni da HCV e HIV, l'eccessivo introito alcolico e l'assunzione di estrogeni nelle donne.

Eziopatogenesi: come conseguenza del difetto enzimatico, i precursori dell'eme sono sintetizzati in eccesso nel fegato, ed ingenti quantità dei composti a monte del blocco enzimatico sono eliminati nelle urine.

- mutazioni genetiche *UROD*, mappato sul locus 1p34, che codifica l'enzima uroporfirinogeno decarbossilasi, il quinto nella catena biosintetica dell'eme; esiste anche la possibilità di un'inibizione acquisita dell'*UROD* da parte dell'alcol
- ereditarietà autosomica dominante, ma esiste anche la forma acquisita non-ereditaria

Diagnosi: si basa sull'aumentata escrezione urinaria di uroporfirina e 7-carbossi-porfirina; l'escrezione urinaria di uroporfirina è molto superiore a quella della coproporfirina; spesso la ferritina è aumentata

Trattamento: raccomandare l'astensione assoluta da qualsiasi tipo di bevanda alcolica; il salasso a cadenza settimanale o bisettimanale o la cloroquina due volte la settimana sino a che l'escrezione urinaria di porfirine si normalizza sono indicati per il trattamento della manifestazioni cutanee; il trapianto di fegato è indicato nei casi con evoluzione a cirrosi

Sinonimi:

Porfiria epato-eritropoietica

Epidemiologia: sporadiche segnalazioni

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Area Ospedale Civile - Clinica Medica, UD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- A.O. San Martino - ASL3, GE
- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Santa Barbara, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- Azienda Ospedaliera Meyer - Clinica Pediatrica I, FI
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "SS. Trinità", CA
- Policlinico Universitario, CA
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Azienda Ospedaliera S. Gerardo, MI
- Istituti Fisioterapici Ospedalieri di ROMA - Istituto "S. Gallicano" - Centro per le Porfirie, RM
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCSS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it
- Centro Anemie Congenite, Policlinico Universitario Ospedale Maggiore, Via della Pace 15, 20122, Milano
02-50320721
maria.cappellini@unimi.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCSS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it
- Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologiche, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Viale Cappuccini 1, 71013 San Giovanni Rotondo (FG)
0882-410229
s.santini@operapadrepio.it; m.pileri@operapadrepio.it; gararc@libero.it

Associazioni di pazienti

- A.Ma.PO (Associazione Malati di Porfiria)
Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
info@amapo.it
- COMETA ASSME (Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Vittorio Veneto 12/A , 35020 Legnaro (PD)
049-9903303
info@cometaassme.org
- IRIS (Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare)
Viale Regione Siciliana 1325, 90135 Palermo
338-9778006
associazioneiris@libero.it
- META (Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e della Valle d'Aosta)
Clinica Pediatrica, Piazza Polonia 94, 10126 Torino
011-590370
mariabenazzo@libero.it
- UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare – ONLUS)
Castello 3816, 30122 Venezia
041-2410886
info@uniamo.org

- AISMME (Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
049-9366129
info@aissme.org

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Kauppinen R. Porphyrias. Lancet. 2005;365:241-252.

PORFIRIA VARIEGATA

Codice ICD9-CM: 277.1

Codice RNG: RCG110

Codice OMIM: 176200

Categoria: malattie metaboliche / da accumulo / porfirie

Key words: porfirie, iperpigmentazione, cirrosi

Malattia

Definizione: le Porfirie comprendono un gruppo di malattie monogeniche, caratterizzate dall'accumulo e dalla ipersecrezione di porfirine e dei loro precursori (acido delta-aminolevulinico, ALA e porfobilinogeno, PBG), come conseguenza del difetto di uno degli otto enzimi che intervengono nella biosintesi dell'eme. L'accumulo di porfirine avviene in sedi diverse, tra cui è frequentemente interessato il fegato, con frequente evoluzione verso la cirrosi soprattutto in presenza di consumo etanologico. La Porfiria variegata è caratterizzata clinicamente da crisi neuroviscerali, la cui manifestazione più frequente è rappresentata dal dolore addominale, che spesso sono precipitate da farmaci, alcool, ridotto introito calorico, o infezioni, e che si accompagnano a manifestazioni cutanee tipo fragilità cutanea, ipertricosi e iperpigmentazione al volto, a variazione stagionale, in particolare dopo fotoesposizione.

Eziopatogenesi: come conseguenza del difetto enzimatico, i precursori dell'eme sono sintetizzati in eccesso nel fegato, ed ingenti quantità dei composti a monte del blocco enzimatico sono eliminati nelle urine.

- mutazioni genetiche *PPOX*, mappato sul locus 1q22, che codifica l'enzima protoporfirinogeno ossidasi, il settimo nella catena biosintetica dell'eme.
- ereditarietà autosomica dominante con penetranza incompleta

Diagnosi: si basa sul dosaggio del PBG urinario durante l'attacco acuto, in quanto nelle fasi di remissione spesso risulta normale; l'escrezione urinaria di coproporfirina è superiore a quella della uroporfirina, elemento che la differenzia dalla porfiria cutanea tarda. L'analisi del DNA è limitata dall'eterogeneità del genotipo.

Trattamento: la diagnosi va confermata prima possibile al fine di evitare inappropriati trattamenti farmacologici che potrebbero scatenare le crisi; il trattamento prevede l'infusione giornaliera di eme per 3-4 gg consecutivi; se vomito ripetuto, può essere necessaria l'infusione di glucosate per evitare il digiuno protratto, che può anch'esso precipitare le crisi; in relazione alle necessità cliniche, da considerare l'opportunità di trattamento sintomatico per crisi ipertensive, dolore addominale e convulsioni; fotoprotezione per le manifestazioni cutanee.

Sinonimi:**Epidemiologia:** 0.5-10/100.000**Centri di riferimento da delibera regionale**

- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Area Ospedale Civile - Clinica Medica, UD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- A.O. San Martino - ASL3, GE
- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Santa Barbara, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- Azienda Ospedaliera Meyer - Clinica Pediatrica I, FI
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "SS. Trinità", CA
- Policlinico Universitario, CA
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Azienda Ospedaliera S. Gerardo, MI
- Istituti Fisioterapici Ospedalieri di ROMA - Istituto "S. Gallicano" - Centro per le Porfirie, RM
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCSS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it

- Centro Anemie Congenite, Policlinico Universitario Ospedale Maggiore, Via della Pace 15, 20122, Milano
02-50320721
maria.cappellini@unimi.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dip. Clinico Sperimentale di Dermatologia Infiammatoria ed Immunoinfettivologica, Centro per le Porfirie, IRCSS San Gallicano, Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
g.biolcati@tin.it
- Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologiche, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Viale Cappuccini 1, 71013 San Giovanni Rotondo (FG)
0882-410229
s.santini@operapadrepio.it; m.pileri@operapadrepio.it; gararc@libero.it

Associazioni di pazienti

- A.Ma.PO (Associazione Malati di Porfiria)
Via Chianesi 53, 00144 Roma
06-52666928
info@amapo.it
- COMETA ASSME (Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Vittorio Veneto 12/A , 35020 Legnaro (PD)
049-9903303
info@cometaassme.org
- IRIS (Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare)
Viale Regione Siciliana 1325, 90135 Palermo
338-9778006
associazioneiris@libero.it
- META (Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e della Valle d'Aosta)
Clinica Pediatrica, Piazza Polonia 94, 10126 Torino
011-590370

mariabenazzo@libero.it

- UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare – ONLUS)
Castello 3816, 30122 Venezia
041-2410886

info@uniamo.org

- AISMME (Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)

Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova

049-9366129

info@aissme.org

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Kauppinen R. Porphyrias. Lancet. 2005;365:241-252.

CIRROSI BILIARE PRIMITIVA (CBP)

Codice ICD9-CM: 571.6

Codice RNG:

Codice OMIM: 109720

Categoria: malattie immuno-mediate

Key words: autoimmunità, vie biliari intraepatiche, colangite autoimmune.

Malattia

Definizione: malattia cronica del fegato evolutiva caratterizzata sul piano clinico dalla presenza di una sindrome colestatica (aumento dei livelli sierici degli enzimi di stasi biliare quali fosfatasi alcalina e gammaGT, nelle forme più avanzate della bilirubinemia, e, se sintomatica, prurito diffuso) e sul piano istopatologico dalla progressiva distruzione dei dotti biliari intraepatici. La malattia colpisce preferenzialmente donne di media età (rapporto femmine:maschi pari a 9:1). Anticorpi antimitocondriali sono presenti nel siero del 90% dei pazienti. La prognosi è estremamente variabile da caso a caso, anche se in genere la malattia progredisce lentamente. Se la malattia è diagnosticata in fase asintomatica può rimanere senza dare sintomi per lungo tempo. I pazienti possono condurre una vita attiva e produttiva per anni dopo la diagnosi. Nella maggior parte dei casi la sopravvivenza è del tutto simile a quella della popolazione normale. Nei pazienti sintomatici la rapidità del decorso clinico è meno prevedibile. In alcuni casi la malattia rimane stabile per anni prima che compaiono i segni di insufficienza epatica, in altri la comparsa di ittero o di complicanze della cirrosi (emorragie digestive, ascite) possono essere relativamente precoci e preludere ad un rapido deterioramento delle condizioni generali.

Eziopatogenesi: La presenza di segni e sintomi che richiamano la presenza di fenomeni autoimmunitari, fanno ritenere che una alterazione dei meccanismi di controllo del sistema immunitario siano alla base di questa affezione.

- ereditarietà malattia geneticamente complessa

Diagnosi: si basa sulla simultanea presenza di almeno due delle seguenti alterazioni: (1) presenza di elevazione degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina e gammaGT), (2) positività per gli anticorpi anti-mitocondrio (AMA), (3) lesioni istologiche intraepatiche patognomoniche per la malattia (proliferazione duttolare, duttopenia, granulomi intraepatici).

Trattamento: numerosi farmaci sono stati impiegati nel trattamento della CBP, alcuni con attività immunosoppressiva (Cortisone, Ciclosporina, Metotrexate, etc.) altri con proprietà antifibrotiche (Colchicina) o coleretiche (Acido Ursodesossicolico, o UDCA). Il trapianto di fegato va riservato ai casi in cui l'aspettativa di vita non va oltre un anno oppure se sono presenti gravi sintomi generali come un prurito particolarmente resistente ai trattamenti convenzionali. Nonostante non vi sia una

dimostrazione scientificamente solida sulla reale efficacia a lungo termine, l'UDCA (dose: 12-15 mg/kg/giorno), per la sua tollerabilità e l'assenza di effetti collaterali significativi, rappresenta a tutt'oggi il farmaco su cui basare il trattamento di fondo della CBP. L'aggiunta di Calcio e è utile l'impiego di Colestiramina è efficace nel trattamento del prurito cutaneo, Utile l'integrazione con vit D e calcio Per la prevenzione dell'osteopenia complicanza della colestasi cronica.

Sinonimi: CBP, Colangite cronica distruttiva non suppurativa

Epidemiologia: 1/2500

Centri di riferimento da delibera regionale

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr Pietro Invernizzi, Prof. Massimo Zuin, Prof Mauro Podda. Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, Odontoiatria, Università degli Studi di Milano, Via A. Di Rudini 8, 20142 Milano.
Tel 02 50323088, Fax 02 50323089
pietro.invernizzi@unimi.it; massimo.zuin@unimi.it
- Dr Carlo Selmi., Seconda Divisione di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università di Milano, via G. B. Grassi, 76 20157 Milano
Tel: +39 02 503.19830 / 02 3904.2316 Fax: +39 02 3564.630
carlo.selmi@unimi.it; cfselmi@ucdavis.edu
- Prof. Annarosa Floreani. Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova, Via Giustiniani, 2, 35128 Padova.
Tel 049 8211803
annarosa.floreani@unipd.it
- Dr Floriano Rosina. Divisione di Gastroenterologia, Ospedale Gradenigo, C.so Regina Margherita 8, 10153, Torino.
Tel 011 8151253
floriano.rosina@h-gradenigo.it
- Dr Marco Marzioni, Prof Antonio Benedetti. Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona
071 2206043
marco.marzioni@tele2.it

- Prof. Domenico Alvaro. Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Roma.
Tel 06 49972023
domenico.alvaro@uniroma1.it
- Dr Luca Fabris, Prof. Lajos Okolicsanyi. Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, 31100 Treviso.
0422-322446/322447
lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it
- Prof Francesco Bianchi. Istituto Clinica Medica II, Servizio Semeiotica Medica II, Ospedale Sant'Orsola, via Massarenti 9, Bologna.
051 6363631
fbianchi@almadns.unibo.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dr Pietro Invernizzi, Prof. Massimo Zuin, Prof Mauro Podda. Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, Odontoiatria, Università degli Studi di Milano, Via A. Di Rudini 8, 20142 Milano
Tel 02 50323088
Fax 02 50323089
pietro.invernizzi@unimi.it
- Prof Francesco Bianchi. Istituto Clinica Medica II, Servizio Semeiotica Medica II, Ospedale Sant'Orsola, via Massarenti 9, Bologna.
051 6363631
fbianchi@almadns.unibo.it

Associazioni di pazienti:

- PBCers Organizations
<http://pbcers.org/pbcers.htm>
- The PBC Foundation
<http://www.pbcfoundation.org.uk>

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353:1261-73

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITICA (CSP)

Codice ICD9-CM: 576.1

Codice RNG: RI0050

Codice OMIM: 260480

Categoria: malattie immuno-mediate

Key words: vie biliari, fibrosi periduttale, autoimmunità

Malattia

Definizione: la CSP è una malattia colestatica caratterizzata da infiammazione locale, fibrosi e stenosi a carico delle vie biliari intraepatiche ed extraepatiche. Essa può insorgere anche in età pediatrica, dove sono più evidenti i fenomeni autoimmunitari. Sono colpiti con eguale frequenza maschi e femmine. Clinicamente si manifesta con ittero, prurito ed astenia mentre il quadro biochimico è rappresentativo di colestasi. Diversamente da epatite autoimmune e CBP, i pazienti con CSP non presentano autoanticorpi sierici particolarmente sensibili e specifici, ad eccezione forse degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA). Nella maggioranza dei casi (oltre il 70%) è associata una malattia infiammatoria cronica intestinale (Colite ulcerosa o Morbo di Chron). La storia naturale della malattia è imprevedibile, anche se è generalmente lentamente progressiva con periodi sintomatici (episodi colangitici) intervallati a periodi asintomatici. La malattia può rimanere asintomatica per molti anni. La complicanza più temibile di questa malattia è la comparsa di un particolare tumore delle vie biliari che è il colangiocarcinoma.

Eziopatogenesi: la patogenesi è sconosciuta ma l'ipotesi più accreditata è che sia di natura autoimmunitaria.

Diagnosi: la CSP deve essere sempre sospettata nei pazienti a rischio (cioè nei pazienti affetti da morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa) e nei soggetti con alterazione dei tests epatici che indicano una stasi della bile (fosfatasi alcalina e gammaGT) non giustificata. La diagnosi si basa su reperti colangiografici tipici associati a reperti clinici, biochimici e di istologia epatica compatibili anche se non specifici. La diagnosi si basa attraverso l'esecuzione di un esame radiografico detto colangipancreatografia retrograda per via endoscopica (ERCP). che oggi in buona parte dei centri specializzati è stata sostituita colangio-RMN meno invasiva ma che non permette al contrario dell'ERCP un approccio terapeutico. Inoltre l'esecuzione di una biopsia epatica permette di stadare la malattia cioè di comprendere con esattezza l'entità del danno a carico del fegato.

Trattamento: la terapia medica attualmente in uso è costituita dall'UDCA (dose: 15-18 mg/kg/giorno), la cui efficacia non è tuttavia accertata. La terapia medica risulta poco efficace in questa malattia, generalmente vengono impiegati farmaci per trattare le fasi sintomatiche della malattia (antibiotici durante gli episodi colangitici) ma non esiste nessun farmaco in grado di

modificare la storia naturale della malattia. Attualmente vengono impiegate tecniche differenti per tentare interventi di dilatazione delle vie biliari con lo scopo di migliorare il drenaggio della bile verso l'intestino ed impedire l'instaurarsi di fenomeni colangitici. Queste tecniche vengono eseguite per via percutanea (PTC) o per via endoscopica (ERCP). Infine nelle fasi più avanzate della malattia cioè quando si è instaurato un quadro di insufficienza epatica progressiva o gli episodi colangitici diventano molto frequenti il trattamento di scelta è il trapianto di fegato.

Sinonimi:

PSC

Epidemiologia: 1/6.700

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- Area Ospedale Civile - Clinica Medica, UD
- ASL 3 "Centro Molise" – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- ASL 9 Treviso - Medicina I, TV
- Azienda Ospedaliera "S. Filippo Neri" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera "San Carlo" di Potenza, PZ

- Azienda Ospedaliera Careggi - Clinica Medica Generale ed Epatologia, FI
- Azienda Ospedaliera Careggi - UO Gastroenterologia Universitaria, FI
- Azienda Ospedaliera di Padova - Chirurgia II, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, MI
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliera Ospedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Gastroenterologia Universitaria, PI
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Pediatria I Sezione Gastroenterologia, PI
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziiale Bari - U.O di Pediatria I, BA
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziiale Bari - U.O. di Gastroenterologia Ospedaliera, BA
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziiale Bari - U.O. di Pediatria II, BA
- Azienda Ospedaliera S. Corona - Gastroenterologia - ASL2, SV
- Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli - U.O. di Gastroenterologia, PN
- Azienda Ospedaliera S. Paolo, MI
- Azienda Ospedaliera Sacco, MI
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, PR
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL Arezzo, AR
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL di Ravenna, RA
- Azienda USL Empoli, FI
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI

- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - Pediatria III - ASL3, GE
- Istituto Scientifico per lo studio e la cura dei Tumori - Gastroenterologia e Nutrizione Clinica - ASL3, GE
- Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" S.Giovanni Rotondo - U.O. di Gastroenterologia, FG
- Ospedale "San Giovanni di Dio", SS
- Ospedale "SS. Trinità", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile "Nostra Signora della Mercede", NU
- Ospedale Civile "Nostra Signora di Bonaria", CA
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Santa Barbara, CA
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB
- P.O. di Sassari, SS
- Policlinico Universitario, CA

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr Pietro Invernizzi, Prof. Massimo Zuin, Prof Mauro Podda. Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, Odontoiatria, Università degli Studi di Milano, Via A. Di Rudini 8, 20142 Milano.
Tel 02 50323088, Fax 02 50323089
pietro.invernizzi@unimi.it; massimo.zuin@unimi.it
- Dr Carlo Selmi., Seconda Divisione di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università di Milano, via G. B. Grassi, 76 20157 Milano Tel: +39 02 503.19830 / 02 3904.2316 Fax: +39 02 3564.630
carlo.selmi@unimi.it; cfselmi@ucdavis.edu
- Dr Floriano Rosina. Divisione di Gastroenterologia, Ospedale Gradenigo, C.so Regina Margherita 8, 10153, Torino.
Tel 011 8151253
floriano.rosina@h-gradenigo.it

- Prof. Annarosa Floreani. Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova, Via Giustiniani, 2, 35128 Padova. Tel 04 98211803
annarosa.floreani@unipd.it
- Dr Marco Marzioni, Prof Antonio Benedetti. Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona
071 2206043
marco.marzioni@tele2.it
- Prof. Domenico Alvaro. Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Roma.
Tel 06 49972023
domenico.alvaro@uniroma1.it
- Dr Luca Fabris, Prof. Lajos Okolicsanyi. Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, 31100 Treviso.
0422-322446/322447
lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it
- Prof Francesco Bianchi. Istituto Clinica Medica II, Servizio Semeiotica Medica II, Ospedale Sant'Orsola, via Massarenti 9, Bologna.
051 6363631
fbianchi@almadns.unibo.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Associazioni di pazienti

non note

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-64.
- Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:933-48.

EPATITE AUTOIMMUNE

Codice ICD9-CM: 571.49

Codice RNG:

Codice OMIM: 109100 (autoimmune disease)

Categoria: malattie immuno-mediate

Key words: autoimmunità, danno epatocitario

Malattia

Definizione: è un'inflammatione cronica del fegato caratterizzata sul piano istologico da un quadro di epatite periportale e sul piano sierologico dalla presenza di autoanticorpi e da ipergammaglobulinemia. La malattia colpisce soprattutto il sesso femminile (71%), in genere prima dei 40 anni. Sulla base del tipo di autoanticorpi può essere classificata come **tipo I** (positività per ANA e SMA), **tipo II** (positività per LKMI, che non coesistono con i primi citati), spesso associata ad altre patologie autoimmuni come la tiroidite autoimmune, il diabete insulino-dipendente e la colite-ulcerosa, e **tipo III** (positività per anti-SLA).

Eziopatogenesi: aggressione autoimmune degli epatociti

Diagnosi: si basa su un quadro di epatite periportale, con presenza di autoanticorpi sierici, ed esclusione di altre forme di epatiti croniche, principalmente virali. I criteri diagnostici per l'epatite autoimmune comprendono anche l'aumento delle immunoglobuline > 1,5x e i titoli sierici autoanticorpali > 1:80. La gravità dell'attività infiammatoria viene valutata sulla base degli indici biochimici di citolisi, quali un rialzo delle AST almeno di 10x, oppure > 5x in presenza di ipergammaglobulinemia.

Trattamento: la terapia si basa sull'impiego di cortisone somministrato inizialmente a dosi elevate (ad es. prednisone 60 mg /die) e successivamente con una posologia a scalare fino a individuare la dose minima efficace e a raggiungere la remissione del quadro.; in alternativa è possibile impiegare una terapia di combinazione steroide+azatioprina. Il trapianto di fegato può essere indicato nei casi più gravi.

Sinonimi:

AIH, epatite lupoide

Epidemiologia: 1/20-40.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL

- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- Area Ospedale Civile - Clinica Medica, UD
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- ASL 9 Treviso - Medicina I, TV
- Azienda Ospedaliera "S. Filippo Neri" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera Careggi - Clinica Medica Generale ed Epatologia, FI
- Azienda Ospedaliera Careggi - UO Gastroenterologia Universitaria, FI
- Azienda Ospedaliera di Padova - Chirurgia II, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, MI
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliera Ospedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Gastroenterologia Universitaria, PI
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Pediatria I Sezione Gastroenterologia, PI
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - U.O di Pediatria I, BA
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - U.O. di Gastroenterologia Ospedaliera, BA
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - U.O. di Pediatria II, BA

- Azienda Ospedaliera S. Corona - Gastroenterologia - ASL2, SV
- Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli - U.O. di Gastroenterologia, PN
- Azienda Ospedaliera S. Paolo, MI
- Azienda Ospedaliera Sacco, MI
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, PR
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda Usl Arezzo, AR
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL di Ravenna, RA
- Azienda USL Empoli, FI
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - Pediatria III - ASL3, GE
- Istituto Scientifico per lo studio e la cura dei Tumori - Gastroenterologia e Nutrizione Clinica - ASL3, GE
- Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" S.Giovanni Rotondo - U.O. di Gastroenterologia, FG
- Ospedale "San Giovanni di Dio", SS
- Ospedale "SS. Trinità", CA
- Ospedale "S. Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile "Nostra Signora della Mercede", NU
- Ospedale Civile "Nostra Signora di Bonaria", CA
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Santa Barbara, CA

- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- P.O. “G. Vietri” – U.O.C. di oculistica - ASL4 “Basso Molise”, Termoli, CB
- P.O. di Sassari, SS
- Policlinico Universitario, CA

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr Pietro Invernizzi, Prof. Massimo Zuin, Prof Mauro Podda. Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, Odontoiatria, Università degli Studi di Milano, Via A. Di Rudini 8, 20142 Milano.
Tel 02 50323088, Fax 02 50323089
pietro.invernizzi@unimi.it massimo.zuin@unimi.it
- Dr Carlo Selmi., Seconda Divisione di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Cliniche “Luigi Sacco”, Università di Milano, via G. B. Grassi, 76 20157 Milano Tel: +39 02 503.19830 / 02 3904.2316 Fax: +39 02 3564.630
carlo.selmi@unimi.it; cfselmi@ucdavis.edu
- Dr Floriano Rosina. Divisione di Gastroenterologia, Ospedale Gradenigo, C.so Regina Margherita 8, 10153, Torino.
Tel 011 8151253
floriano.rosina@h-gradenigo.it
- Prof. Annarosa Floreani. Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova, Via Giustiniani, 2, 35128 Padova. Tel 04 98211803
annarosa.floreani@unipd.it
- Prof Francesco Bianchi. Istituto Clinica Medica II, Servizio Semeiotica Medica II, Ospedale Sant'Orsola, via Massarenti 9, Bologna.
051 6363631
fbianchi@almadns.unibo.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dr Pietro Invernizzi, Prof. Massimo Zuin, Prof Mauro Podda. Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, Odontoiatria, Università degli Studi di Milano, Via A. Di Rudini 8, 20142 Milano
Tel 02/50323088; Fax 02/50323089
pietro.invernizzi@unimi.it; massimo.zuin@unimi.it
- Prof Francesco Bianchi. Istituto Clinica Medica II, Servizio Semeiotica Medica II, Ospedale Sant'Orsola, via Massarenti 9, Bologna.
051/6363631
fbianchi@almadns.unibo.it

Associazioni di pazienti

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66.

MALATTIA DI WILSON

Codice ICD9-CM: 275.1

Codice RNG: RC0150

Codice OMIM: 277900

Categoria: malattie da accumulo

Key words: colestasi, fibrosi portale, cisti renali

Malattia

Definizione: malattia genetica autosomica recessiva il cui difetto genetico porta ad un progressivo accumulo di rame nei tessuti specialmente a livello epatico, cerebrale e corneale. La malattia può rimanere asintomatica per lungo tempo. Le manifestazioni sono variabili e possono insorgere a varie età; generalmente prima dei 20 anni di età la manifestazione più frequente è quella epatica, successivamente diventa più frequente il coinvolgimento neurologico e psichiatrico oltre al quello epatico. Le forme di malattia epatica comprendono alterazioni degli indici di necrosi e di colestasi asintomatiche, epatite cronica, cirrosi epatica complicata, oppure insufficienza epatica fulminante. Le forme di malattia neurologica e psichiatrica si possono sviluppare in modo insidioso o rapidamente ingravescente e comprendono tremore intenzionale, disartria, distonia, deterioramento cognitivo con riduzione del rendimento scolastico e disturbi del comportamento (depressione, atteggiamenti aggressivi etc.). L'accumulo di rame a livello corneale determina la comparsa di un'alterazione chiamata anello di Kayser-Fleischer che può essere individuato attraverso un'attenta valutazione oculistica. Questa malattia se non viene diagnosticata in tempo porta ad un progressivo ed inesorabile peggioramento delle sue manifestazioni e può risultare fatale.

Eziopatogenesi: Il rame è un metallo essenziale presente in piccole quantità nel nostro organismo ed è contenuto in molti cibi. La quantità di rame introdotta giornalmente con la dieta supera generalmente le necessità dell'organismo, per cui il rame metallo potenzialmente tossico per le cellule quando si accumula viene eliminato dal fegato per via biliare. Nel morbo di Wilson il trasporto intraepatocitario e l'eliminazione biliare del metallo sono compromessi per cui il rame si accumula progressivamente nei vari tessuti. Il rame comincia ad accumularsi immediatamente dopo la nascita, e dopo anni l'eccesso di rame nei tessuti comporta la comparsa di manifestazioni epatiche, psichiatriche e neurologiche.

- mutazioni genetiche ATP7B, locus 13q14.3-q21.1 che codifica per una proteina implicata nel trasporto e nell'eliminazione biliare del rame. Attualmente sono note più di duecento mutazioni a carico di questo gene

Ereditarietà: autosomica recessiva

Diagnosi La diagnosi viene fatta attraverso una serie di tests relativamente semplici. Il sospetto clinico deve essere sempre preso in considerazione nei bambini e in soggetti giovani con malattie epatiche (acute e croniche), neurologiche e psichiatriche inspiegate. E' importante che la diagnosi venga fatta nelle fasi più precoci della malattia per evitare la comparsa di manifestazioni avanzate della malattia che possono in alcuni casi risultare irreversibile e ridurre in modo importante la qualità di vita. I tests che devono essere eseguiti sono: 1. dosaggio della ceruloplasmina 2. dosaggio della cupruria nelle 24 ore 3. visita oculistica con lampada a fessura per la ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer 4. biopsia epatica con dosaggio del rame su tessuto secco e esame istologico 5. eventuale analisi genetica per lo screening familiare

Trattamento: malattia curabile con una terapia specifica che deve essere assunta per la tutta vita. Il trattamento viene scelto in base alla gravità alla presentazione della malattia e alla presenza o meno di sintomi neurologici e si basa su farmaci con azione chelante (in grado di rimuovere il rame accumulato eliminandolo attraverso le urine) come la penicillamina ed il trientine, e su farmaci in grado di bloccare l'assorbimento intestinale di rame come lo zinco acetato. Generalmente i farmaci chelanti vengono impiegati nelle forme di malattia epatica avanzate cioè con un accumulo di rame elevato. La terapia con penicillamina deve essere attentamente monitorizzata per prevenire la comparsa di effetti collaterali sia precoci (reazioni allergiche) che tardivi manifestazioni di tipo autoimmune, tossicità dermatologica, neurologica etc.). Lo zinco acetato viene impiegato generalmente sia nelle forme di malattia asintomatica sia come terapia di mantenimento dopo un periodo di induzione con farmaci chelanti e recentemente è stato anche proposto come farmaco di prima scelta nei pazienti con manifestazioni neurologiche gravi per evitare la tossicità neurologica nota della penicillamina. Oltre alla terapia medica ai pazienti viene indicata una dieta alimentare povera di rame cioè si consiglia l'eliminazione dalla dieta dei cibi ricchi di rame quali per esempio: fegato, cioccolato, ciliegia, amarene, frutta secca, funghi, zucchero di canna, legumi, cocco, sedano, cibi integrali, frutti di mare e crostacei etc. Infine i pazienti che presentano uno stadio avanzato di malattia epatica o una forma di insufficienza epatica rapidamente ingravescente il trattamento di prima scelta rimane il trapianto di fegato.

Sinonimi: degenerazione epato-lenticolare

Epidemiologia: omozigote 1/30.000; eterozigote 1/100.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME

- A.O. S. Elia, CL
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- Area Ospedale Civile - Clinica Medica, UD
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "S. Filippo Neri" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera Careggi - Clinica Medica Generale ed Epatologia, FI
- Azienda Ospedaliera Careggi - UO Gastroenterologia Universitaria, FI
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- Azienda Ospedaliera Meyer - UO Gastroenterologia Epatologica - Clin. Ped. 3°, FI
- Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, MI
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliera Ospedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Gastroenterologia Universitaria, PI
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Pediatria I Sezione Gastroenterologia, PI
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - Raggrup. UU. OO. Scienze Neurologiche, BA
- Azienda Ospedaliera S. Corona - Gastroenterologia - ASL2 SV

- Azienda Ospedaliera Sacco, MI
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, PR
- Azienda Policlinico Umberto I - Dipartimento di Medicina sperimentale - Servizio di Malattie genetico-metaboliche, RM
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL Arezzo, AR
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Ravenna, RA
- Azienda USL Empoli, FI
- Azienda USL n1, PZ
- Ente Ecclesiastico Ospedale Regionale "F. Miulli" - Acqua delle Fonti - U.O. di Genetica Medica, BA
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- I.R.C.C.S. Burlo Garofalo - Istituto per l'Infanzia - Dipartimento di Pediatria - U.O. di Clinica Pediatrica, TS
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- I.R.C.C.S. Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, MI
- I.R.C.C.S. Istituto Neurologico C. Mondino, PV
- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - Pediatria III - ASL3, GE
- Ospedale "San Francesco", NU
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "SS. Trinità", CA
- Ospedale "S. Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile "Nostra Signora della Mercede", NU
- Ospedale Civile "Paolo Dettori", SS
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Ospedale Pediatrico "Fratelli Crobu", CA

- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Santa Barbara, CA
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB
- P.O. di Sassari, SS
- Policlinico Universitario, CA
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Neurochirurgia, TA

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr Pietro Invernizzi, Prof. Massimo Zuin, Prof Mauro Podda. Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, Odontoiatria, Università degli Studi di Milano, Via A. Di Rudini 8, 20142 Milano.
Tel 02 50323088, Fax 02 50323089
pietro.invernizzi@unimi.it; massimo.zuin@unimi.it
- Prof. Giacomo Carlo Sturniolo. Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova, via Giustiniani 2, 35126 Padova.
Tel. 049 8212890/1
gc.sturniolo@unipd.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dr Pietro Invernizzi, Prof. Massimo Zuin, Prof Mauro Podda. Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, Odontoiatria, Università degli Studi di Milano, Via A. Di Rudini 8, 20142 Milano.
Tel 02 50323088, Fax 02 50323089
pietro.invernizzi@unimi.it ; massimo.zuin@unimi.it
- Prof Stefano De Virgilis. Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Cagliari. Via Jenner, 09121 Cagliari.
Tel 07 06751 (centralino)
sdevirgi@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

Wilson's Disease Association

e-mail: hasellner@worldnet.att.net

Home Page: <http://www.wilsons-disease.org>

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Ferenci P. Wilson's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:726-33.
- Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. Nat Clin Pract Neurol 2006;2:482-93.

GLICOGENOSI 1B

Codice ICD9-CM: 271.0

Codice RNG: RCG060

Codice OMIM: 232220

Categoria: malattie metaboliche / tesaurismi

Key words: glicemia, epatomegalia

Malattia

Definizione si tratta una patologia dovuta ad accumulo di glicogeno nel fegato per la mancanza degli enzimi destinati alla glicogenolisi e deputati alla liberazione di glucosio dal glicogeno I pazienti presentano ipoglicemia grave e scarsa tolleranza al digiuno, epatomegalia, ritardo staturale (che generalmente migliora con una dieta appropriata) talora associato a osteoporosi e a osteopenia. In molti soggetti il quadro clinico insorge durante l'infanzia e può essere associato ad acidosi metabolica o attacchi ipoglicemici. L'acidosi metabolica si caratterizza per un aumento dell'acido lattico e si manifesta con ipotonia e debolezza muscolare, episodi febbrili ricorrenti. Può essere presente nefromegalia e ipertensione. Complicanze tardive (all'età 15.25 anni) sono gli adenomi epatici e l'insufficienza renale secondaria ad una glomerulosclerosi progressiva E' presente una tendenza a sviluppare infezioni, favorite dalla neutropenia, gengivo-stomatiti aftose recidivanti oltre che ad una predisposizione alle malattie infiammatorie intestinali

Eziopatogenesi: disfunzione del sistema della glucosio-6-fosfatasi, tappa chiave della regolazione della glicemia.

- mutazioni genetiche Il deficit interessa il trasportatore del glucosio-6-fosfato (tipo 1B), localizzato sul cromosoma 11
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: la diagnosi viene sospettata sulla base del quadro biochimico e clinico tipico. La diagnosi biologica, che si basa sull'evidenza di alterazioni basali della glicemia e dei lattati e su test da carico con fruttosio e galattosio, è confermata dall'evidenza del deficit specifico valutabile su una biopsia di fegato preferibilmente non congelato. Sono state identificate alcune mutazioni genetiche che consentono la diagnosi prenatale di questa glicogenosi.

Trattamento: il trattamento dietetico è rivolto ad evitare le ipoglicemie (pasti frequenti, nutrizione enterale notturna con sondino naso-gastrico e integrazione orale di amido crudo), l'acidosi (restrizione di fruttosio e galattosio) e le complicazioni epatiche (adenomi). Il trapianto di fegato, utilizzato nei casi più rari quando si ha un'evoluzione verso l'epatocarcinoma, corregge le crisi ipoglicemiche.

Sinonimi:

GSD1B, malattia di von Gierke

Epidemiologia: 1/100.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 "Centro Molise" – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera "San Carlo" di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN

- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - Pediatria III - ASL3, GE
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Microcitemico, CA
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Ospedale Infantile Regina Margherita Clinica Pediatrica
Piazza Polonia, 94; 10126 Torino (TO)
Tel. 011 3135 363
- Ospedale San Paolo - Clinica Pediatrica
Via A. Di Rudini', 8; 20142 Milano (MI).
Tel. 02 8184 4554
- Clinica Pediatrica De Marchi
Via Commenda, 9; 20122 Milano (MI).
Tel. 02 5510 510
- Istituto Giannina Gaslini
Largo Gaslini, 5; 16148 Quarto (GE).
Tel. 010 5636 350
- Azienda Ospedaliera Di Padova Dipartimento Di Pediatria
Via Giustiniani, 3; 35128 Padova (PD).
Tel. 049 8213 569
- Azienda Ospedaliera Meyer Dipartimento Di Pediatria
Via Luca Giordano, 13; 50132 Firenze (FI).
Tel. 055 5662 409
- Ospedale Bambino Gesù
Piazza San Onofrio, 4; 00165 Roma (RM).
Tel. 06 6859 2275
- Università Federico II Dipartimento Di Pediatria
Via Sergio Pansini, 5; 80131 Napoli (NA).
Tel. 081 7462 673
- Presidio Ospedaliero Pediatrico Giovanni XXIII
Via Amendola, 207; 70126 Bari (BA).

Tel. 080 5015 582

- Università Di Catania Dipartimento Di Pediatria
Via Santa Sofia, 78; 95123 Catania.
Tel. 095 25 64 02

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Ospedale Infantile Regina Margherita Clinica Pediatrica
Piazza Polonia, 94; 10126 Torino (TO).
Tel. 011 3135 363
- Ospedale San Paolo - Clinica Pediatrica
Via A. Di Rudini', 8; 20142 Milano (MI).
Tel. 02 8184 4554
- Clinica Pediatrica De Marchi
Via Commenda, 9; 20122 Milano (MI).
Tel. 02 5510 510
- Istituto Giannina Gaslini
Largo Gaslini, 5; 16148 Quarto (GE).
Tel. 010 5636 350
- Azienda Ospedaliera Di Padova Dipartimento Di Pediatria
Via Giustiniani, 3; 35128 Padova (PD).
Tel. 049 8213 569
- Azienda Ospedaliera Meyer Dipartimento Di Pediatria
Via Luca Giordano, 13; 50132 Firenze (FI).
Tel. 055 5662 409
- Ospedale Bambino Gesù
Piazza San Onofrio, 4; 00165 Roma (RM).
Tel. 06 6859 2275
- Università Federico II Dipartimento Di Pediatria
Via Sergio Pansini, 5; 80131 Napoli (NA)
Tel. 081 7462 673
- Presidio Ospedaliero Pediatrico Giovanni XXIII
Via Amendola, 207; 70126 Bari (BA).
Tel. 080 5015 582
- Università Di Catania Dipartimento Di Pediatria

Via Santa Sofia, 78; 95123 Catania.

Tel. 095 25 64 02

Associazioni di pazienti

Associazione Italiana Glicogenosi

<http://www.aig-aig.it/>

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:115-120.
- Matern D. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999;158:S43-S48.

GLICOGENOSI III

Codice ICD9-CM: 271.0

Codice RNG: RCG060

Codice OMIM: 232400

Categoria: malattie metaboliche / tesaurismosi

Key words: glicemia, glicogeno, iperlipidemia

Malattia

Definizione: si tratta una patologia dovuta ad accumulo di glicogeno nel fegato e nel muscolo (80% dei casi). Nel 20% dei pazienti l'interessamento è esclusivamente epatico. E' frequente anche un interessamento cardiaco senza peraltro una frequente compromissione funzionale . I pazienti presentano un decorso meno severo rispetto a quelli con glicogenosi di tipo 1b con ipoglicemie meno severe e una maggiore resistenza al digiuno. Tuttavia le due sindromi non sono distinguibili durante l'infanzia Tipicamente i pazienti presentano epatomegalia e deficit staturale. L'evoluzione in cirrosi della epatopatia è relativamente rara come la comparsa di adenomi. In caso di coinvolgimento muscolare può essere presente indebolimento muscolare sotto sforzo e atrofia muscolare.

Eziopatogenesi: la malattia è dovuta al difetto dell'enzima amilo-1,6-glucosidasi chiamato anche enzima deramificante in quanto libera il glucosio dalle catene laterali del glicogeno.

- mutazioni genetiche difetto genetico di amilo-1,6-glucosidasi (enzima deramificante), localizzato sul locus genico 1p21
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: il difetto si evidenzia nelle cellule del sangue, nel fegato e nel muscolo. I globuli rossi presentano anche un aumento del contenuto di glicogeno. La diagnosi è confermata dall'analisi del gene deputato alla sintesi dell'enzima ramificante, situato nel cromosoma 1. Il dosaggio enzimatico consente la diagnosi degli eterozigoti e la diagnosi prenatale.

Trattamento: il programma dietetico è il seguente:

- Prevenzione dell'ipoglicemia limitata ai primi anni di vita con supplementazione di maizena dopo il pasto notturno.
- Nessuna restrizione di fruttosio e galattosio in quanto è bene funzionante la neoglucogenesi.
- Aumento apporto di proteine che rappresentano la fonte per la neoglucogenesi per cui l'apporto calorico risulta il seguente: glucidi 60%, proteine 20-25%, lipidi 15-20%.

Sinonimi:

GSDIII, Malattia di Forbes, Malattia di Cori

Epidemiologia: 1/100.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - Pediatria III - ASL3, GE
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA

- Ospedale “S. Francesco” di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Microcitemico, CA
- P.O. “G. Vietri” – U.O.C. di oculistica - ASL4 “Basso Molise”, Termoli, CB

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Ospedale Infantile Regina Margherita Clinica Pediatrica
Piazza Polonia, 94; 10126 Torino (TO)
Tel. 011 3135 363
- Ospedale San Paolo - Clinica Pediatrica
Via A. Di Rudini', 8; 20142 Milano (MI).
Tel. 02 8184 4554
- Clinica Pediatrica De Marchi
Via Commenda, 9; 20122 Milano (MI).
Tel. 02 5510 510
- Istituto Giannina Gaslini
Largo Gaslini, 5; 16148 Quarto (GE).
Tel. 010 5636 350
- Azienda Ospedaliera Di Padova Dipartimento Di Pediatria
Via Giustiniani, 3; 35128 Padova (PD).
Tel. 049 8213 569
- Azienda Ospedaliera Meyer Dipartimento Di Pediatria
Via Luca Giordano, 13; 50132 Firenze (FI).
Tel. 055 5662 409
- Ospedale Bambino Gesù
Piazza San Onofrio, 4; 00165 Roma (RM).
Tel. 06 6859 2275
- Università Federico II Dipartimento Di Pediatria
Via Sergio Pansini, 5; 80131 Napoli (NA).
Tel. 081 7462 673
- Presidio Ospedaliero Pediatrico Giovanni XXIII
Via Amendola, 207; 70126 Bari (BA).
Tel. 080 5015 582

- Università Di Catania Dipartimento Di Pediatria
Via Santa Sofia, 78; 95123 Catania.
Tel. 095 25 64 02

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Ospedale Infantile Regina Margherita Clinica Pediatrica
Piazza Polonia, 94; 10126 Torino (TO).
Tel. 011 3135 363
- Ospedale San Paolo - Clinica Pediatrica
Via A. Di Rudini', 8; 20142 Milano (MI).
Tel. 02 8184 4554
- Clinica Pediatrica De Marchi
Via Commenda, 9; 20122 Milano (MI).
Tel. 02 5510 510
- Istituto Giannina Gaslini
Largo Gaslini, 5; 16148 Quarto (GE).
Tel. 010 5636 350
- Azienda Ospedaliera Di Padova Dipartimento Di Pediatria
Via Giustiniani, 3; 35128 Padova (PD).
Tel. 049 8213 569
- Azienda Ospedaliera Meyer Dipartimento Di Pediatria
Via Luca Giordano, 13; 50132 Firenze (FI).
Tel. 055 5662 409
- Ospedale Bambino Gesù
Piazza San Onofrio, 4; 00165 Roma (RM).
Tel. 06 6859 2275
- Università Federico II Dipartimento Di Pediatria
Via Sergio Pansini, 5; 80131 Napoli (NA)
Tel. 081 7462 673
- Presidio Ospedaliero Pediatrico Giovanni XXIII
Via Amendola, 207; 70126 Bari (BA).
Tel. 080 5015 582

- Università Di Catania Dipartimento Di Pediatria
Via Santa Sofia, 78; 95123 Catania.
Tel. 095 25 64 02

Associazioni di pazienti

Associazione Italiana Glicogenosi

<http://www.aig-aig.it/>

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:115-120.
- Matern D. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999;158:S43-S48.

MALATTIA DA ACCUMULO DI ESTERI DEL COLESTEROLO E MALATTIA DI WOLMAN

Codice ICD9-CM: 759.89

Codice RNG:

Codice OMIM: 278000

Categoria: malattie metaboliche / tesaurismi

Key words: steatosi

Malattia

Definizione: la malattia di Wolman e la malattia da accumulo di esteri del colesterolo (CESD) sono dovute ad un difetto della lipasi acida lisosomiale A (LIPA, or LAL), anche nota come idrolasi acida degli esteri del colesterolo, e comporta un accumulo di esteri di colesterolo e di trigliceridi a livello di fegato, intestino e cervello. La malattia di Wolman è la forma acuta e porta a morte nel primo anno di vita, mentre la CESD è una forma cronica, meno severa e consente il raggiungimento dell'età adulta. La malattia di Wolman ha un quadro clinico caratterizzato da vomito a getto, diarrea con steatorrea (forse per un difetto associato del metabolismo degli acidi biliari), deficit di crescita, distensione addominale e epatosplenomegalia. Il fegato è francamente steatosico con accumulo lisosomiale di lipidi, fibrosi estesa che sovrverte la struttura epatica fino alla cirrosi. Caratteristiche sono la calcificazione delle ghiandole surrenali e il riscontro di leucociti vacuolati allo striscio periferico. La CESD è una forma più lieve e si associa ad epato-splenomegalia progressiva con segni di ipertensione portale e dolore addominale ricorrente e iperlipidemia. Il quadro istologico è caratterizzato da cirrosi con steatosi. I tests epatici usualmente sono normali.

Eziopatogenesi: accumulo di esteri di colesterolo, di trigliceridi nel fegato, intestino e cervello

- mutazioni genetiche queste due forme sono dovute a difetti genetici in parti diverse del gene LIPA localizzato sul cromosoma 10
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: riscontro del difetto enzimatico nei leucociti

Trattamento: nessuna terapia specifica

Sinonimi:

cholesteryl ester storage disease (CESD)

Epidemiologia: 1/13-140.000

Centri di riferimento da delibera regionale

Centri di riferimento per competenza scientifica

non noti

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

non noti

Associazioni di pazienti

non note

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Pagani F, Garcia R, Pariyarath R, Stuani C, Gridelli B, Paone G, Baralle FE. Expression of lysosomal acid lipase mutants detected in three patients with cholesteryl ester storage disease. Hum Mol Genet. 1996;5:1611-1617.

GLICOGENOSI VI

Codice ICD9-CM: 271.0

Codice RNG: RCG060

Codice OMIM: 232500

Categoria: malattie metaboliche / tesaurismi

Key words: glicemia, glicogeno, iperlipidemia

Malattia

Definizione: questa malattia è dovuta all'accumulo di glicogeno anomalo (amilopectina) nel fegato con danno epatico progressivo fino alla cirrosi e all'insufficienza epatica. L'ipoglicemia compare in genere nelle fasi terminali della cirrosi come espressione della insufficienza degli epatociti. Esistono rare varianti caratterizzate da miopatia durante la vita endouterina con contratture articolari alla nascita o epatopatie non progressive ad esordio in età adulta o da coinvolgimento limitato del sistema nervoso.

Eziopatogenesi: la malattia è dovuta al difetto dell'enzima dell'amilo-1,4-1,6-tranglucosidasi chiamato anche enzima ramificante, che determina l'accumulo generalizzato di glicogeno con struttura anomala in quanto manca delle catene laterali (amilopectina).

- mutazioni genetiche difetto genetico dell'amilo-1,4-1,6-tranglucosidasi (enzima ramificante), localizzato sul locus genico 3p12
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: il difetto enzimatico è dimostrabile nei globuli bianchi, nella coltura di fibroblasti cutanei e nei tessuti. E' possibile l'analisi delle mutazioni a livello del gene deputato alla sintesi dell'enzima situato sul cromosoma 3. Sono possibili la diagnosi degli eterozigoti e la diagnosi prenatale.

Trattamento: un accurato programma nutrizionale con ricorso anche alla enterale notturna, può ritardare l'insufficienza epatica candidata comunque alla sostituzione dell'organo. In considerazione della natura multisistemica della malattia, non è ancora sicuro il successo a lungo termine del trapianto epatico.

Sinonimi:

GSDIV, malattia di Anderson, amilopectinosi

Epidemiologia: 1/100.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - Pediatria III - ASL3, GE
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale “S. Francesco” di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT

- Ospedale Microcitemico, CA
- P.O. “G. Vietri” – U.O.C. di oculistica - ASL4 “Basso Molise”, Termoli, CB

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Ospedale Infantile Regina Margherita Clinica Pediatrica
Piazza Polonia, 94; 10126 Torino (TO)
Tel. 011 3135 363
- Ospedale San Paolo - Clinica Pediatrica
Via A. Di Rudini', 8; 20142 Milano (MI).
Tel. 02 8184 4554
- Clinica Pediatrica De Marchi
Via Commenda, 9; 20122 Milano (MI).
Tel. 02 5510 510
- Istituto Giannina Gaslini
Largo Gaslini, 5; 16148 Quarto (GE).
Tel. 010 5636 350
- Azienda Ospedaliera Di Padova Dipartimento Di Pediatria
Via Giustiniani, 3; 35128 Padova (PD).
Tel. 049 8213 569
- Azienda Ospedaliera Meyer Dipartimento Di Pediatria
Via Luca Giordano, 13; 50132 Firenze (FI).
Tel. 055 5662 409
- Ospedale Bambino Gesù
Piazza San Onofrio, 4; 00165 Roma (RM).
Tel. 06 6859 2275
- Università Federico II Dipartimento Di Pediatria
Via Sergio Pansini, 5; 80131 Napoli (NA).
Tel. 081 7462 673
- Presidio Ospedaliero Pediatrico Giovanni XXIII
Via Amendola, 207; 70126 Bari (BA).
Tel. 080 5015 582
- Università Di Catania Dipartimento Di Pediatria
Via Santa Sofia, 78; 95123 Catania.
Tel. 095 25 64 02

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Ospedale Infantile Regina Margherita Clinica Pediatrica
Piazza Polonia, 94; 10126 Torino (TO).
Tel. 011 3135 363
- Ospedale San Paolo - Clinica Pediatrica
Via A. Di Rudini', 8; 20142 Milano (MI).
Tel. 02 8184 4554
- Clinica Pediatrica De Marchi
Via Commenda, 9; 20122 Milano (MI).
Tel. 02 5510 510
- Istituto Giannina Gaslini
Largo Gaslini, 5; 16148 Quarto (GE).
Tel. 010 5636 350
- Azienda Ospedaliera Di Padova Dipartimento Di Pediatria
Via Giustiniani, 3; 35128 Padova (PD).
Tel. 049 8213 569
- Azienda Ospedaliera Meyer Dipartimento Di Pediatria
Via Luca Giordano, 13; 50132 Firenze (FI).
Tel. 055 5662 409
- Ospedale Bambino Gesù
Piazza San Onofrio, 4; 00165 Roma (RM).
Tel. 06 6859 2275
- Università Federico II Dipartimento Di Pediatria
Via Sergio Pansini, 5; 80131 Napoli (NA)
Tel. 081 7462 673
- Presidio Ospedaliero Pediatrico Giovanni XXIII
Via Amendola, 207; 70126 Bari (BA).
Tel. 080 5015 582
- Università Di Catania Dipartimento Di Pediatria
Via Santa Sofia, 78; 95123 Catania.
Tel. 095 25 64 02

Associazioni di pazienti

Associazione Italiana Glicogenosi

<http://www.aig-aig.it/>

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:115-120.
- Matern D. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999;158:S43-S48.

DEFICIT DI α 1-ANTITRIPSINA

Codice ICD9-CM: 759.8

Codice RNG: RC0200

Codice OMIM: 107400

Categoria: malattie metaboliche / tesaurismosi

Key words: epatomegalia, cirrosi

Malattia

• **Definizione:** è una malattia genetica caratterizzata da un quadro clinico variabile, che può presentarsi sotto due forme, la forma epatica e la forma polmonare. Il deficit di α 1-antitripsina costituisce il disturbo metabolico più comune a carico del fegato. La **forma epatica** si manifesta soprattutto nei bambini (5-10% dei bambini con il difetto genetico presentano una colestasi neonatale), e anche più tardivamente in età adulta con epatomegalia ed un quadro di cirrosi con ipertensione portale. La forma polmonare si manifesta con un enfisema, generalmente panlobulare. **Eziopatogenesi:** l' α 1-antitripsina è una glicoproteina, componente delle α 1-globuline plasmatiche prodotta dall'epatocita la cui principale funzione è quella di inibire le proteasi ed in particolare l'elastasi neutrofila. E' codificata da un gene polimorfo (PI) localizzato sul cromosoma 14. Deficit di α 1-antitripsina circolante sono dovuti alla mutazione di questo gene sia con sostituzione di un singolo aminoacido sia con "frameshifts" e con delezioni. Gli alleli sono stati classificati in normale (M), deficitario (Z,S) e nullo. Il rischio di malattia riguarda le persone con fenotipo nullo-nullo, Z-nullo o ZZ e varia tra i soggetti portatori dello stesso fenotipo. La malattia polmonare è legata alla riduzione di quantità di proteina funzionalmente normale presente nel siero. La malattia epatica non è dovuta al deficit di α 1-antitripsina ma all'accumulo nell'epatocita di α 1-antitripsina con anomalie strutturali che resta all'interno del reticolo endoplasmico e non passa al ciclo secretorio via apparato del Golgi.

- mutazioni genetiche gene polimorfo localizzato sul cromosoma 14
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: deve basarsi sull'analisi fenotipica e non unicamente sui livelli circolanti dell'enzima. Una biopsia epatica sebbene non sempre indicata, deve confermare la diagnosi.

Trattamento: il trattamento iniziale è sintomatico. Il trapianto di fegato è utilizzato come terapia nei pazienti con epatopatia in stadio terminale.

Sinonimi:

Epidemiologia: 1/600

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- Area Ospedale Civile - Clinica Medica, UD
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "S. Filippo Neri" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Immunologia Clinica, PD
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliera Ospedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - U.O .di Reumatologia Universitaria, BA
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - U.O. di Pediatria III, BA
- Azienda Ospedaliera S. Gerardo, MI
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna,BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA

- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- I.R.C.C.S. Policlinico S. Matteo, PV
- Ospedale "Roberto Binaghi", CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", SS
- Ospedale "S. Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile "Paolo Dettori", SS
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Patologia Metabolica, RM
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Santa Barbara, CA
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB
- P.O. di Sassari, SS
- Policlinico Universitario, CA
- Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" Lecce - U.O. di Pediatria, LE

Centri di riferimento per competenza scientifica

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dott. Maurizio Luisetti
Laboratorio di Biochimica & Genetica
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio
IRCCS Policlinico S. Matteo
Università degli Studi di Pavia
Via Taramelli, 5 -27100 PV
Tel. 0382/501004-423131; Fax. 0382/502269
E-mail: m.luisetti@smatteo.pv.it

Associazioni di pazienti:

Alfa1-AT : Associazione Nazionale dei Pazienti Portatori del Deficit
di Alfa1-Antitripsina

Via G. Galilei 24 25068 SAREZZO (BS)

telefono +39 335 786795

nucciagatta@libero.it

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Teckman JH, Lindblad D. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis, pathophysiology, and management. Curr Gastroenterol Rep. 2006;8:14-20.

IPOBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIARE

Codice ICD9-CM: 272.5

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 605019

Categoria: deficit metabolismo delle lipoproteine

Key words: betalipoproteine, steatosi

Malattia

Definizione: è una malattia caratterizzata da una ridotta concentrazione plasmatica di betalipoproteine che nella forma omozigote è indistinguibile da quelle dell'abetalipoproteinemia: il quadro clinico è costituito da acantocitosi, disabilità neuromuscolare e malassorbimento prevalentemente a carico dei grassi e delle vitamine liposolubili. Gli eterozigoti presentano livelli di colesterolo LDL e apoB approssimativamente ridotti del 50% rispetto alle concentrazioni normali, mentre gli omozigoti presentano concentrazioni plasmatiche di apoB e di LDL molto basse o assenti. Il fegato presenta un quadro di steatosi e nelle forme più avanzate, di cirrosi. L'ipobetalipoproteinemia familiare eterozigote usualmente rimane sintomatica e consente lunga vita.

Eziopatogenesi: il difetto genico risiede, nella maggior parte dei casi, all'interno del gene dell'apoB. Molte sono mutazioni nonsense che portano alla produzione di una proteina apoB troncata; finora ne sono state descritte almeno 25. L'evidenza suggerisce che esistono altri meccanismi, alcuni dei quali non coinvolgenti il locus dell'apoB. Molti dei presunti eterozigoti che manifestano anche un'ipobetalipoproteinemia grave sono probabilmente eterozigosi composte, che portano una seconda mutazione.

- mutazioni genetiche difetti genetici del gene che codifica per l'apoE localizzato sul locus 3p22-p21.1
- ereditarietà autosomica codominante

Diagnosi: viene formulata sulla base di specifiche alterazioni biochimiche e manifestazioni cliniche.

Trattamento: il trattamento dell'ipobetalipoproteinemia negli omozigoti è lo stesso che per l'abetalipoproteinemia: restrizione di grasso nella dieta e supplementazione intensiva di vitamina E. La somministrazione di dosi moderate (da 400 a 800 mg al giorno) di tocoferolo è raccomandata per gli eterozigoti perché possono sviluppare deficit neurologici. Negli eterozigoti, si può ricorrere alla restrizione di grassi nella dieta quando c'è evidenza di malassorbimento o è presente urolitiasi di ossalato.

Sinonimi:

FHBL2

Epidemiologia:**Centri di riferimento da delibera regionale**

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC

- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S. Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, Dip. di Pediatria, Istituto "G. Gaslini", Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
010-5636582
renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it; cerone@unige.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- U.O. Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Via Celoria 11, 20133 Milano
02-394203
mrimoldi@istituto-besta.it
- Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, Dip. di Pediatria, Istituto "G. Gaslini", Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
010-5636582
renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it; cerone@unige.it
- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, U.O. Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma
06-68592275
rizzoc@opbq.net; dionisi@opbq.net
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Laboratorio Malattie del Metabolismo e Screening Neonatale, Ospedale Regionale per le Microcitemie, ASL 8, Via Jenner, 09134 Cagliari
070-6095656
sdevirgi@mcweb.unica.it; filliu@mcweb.unica.it

- Dipartimento di Pediatria, Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Ospedale Anna Meyer,
Via Luca Giordano 13, 50135 Firenze
055-5662409
m.donati@meyer.it; e.pasquini@meyer.it; amelia.morrone@unifi.it

Associazioni di pazienti:

- ABM (Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche)
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
333-4624040
abm.onlus@virgilio.it
- AISSME (Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
049-9366129
Info@aissme.org
- CLIMB : Children Living with Inherited Metabolic Diseases
Climb Building, 176 Nantwich Road, CREWE CW2 6BG, REGNO UNITO
44 (0)870 770 0326
info@climb.org.uk

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI
Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Pulai JJ, Neuman RJ, Groenewegen AW, Wu J, Schonfeld G. Genetic heterogeneity in familial hypobetalipoproteinemia: linkage and non-linkage to the apoB gene in Caucasian families. Am J Med Genet. 1998;76:79-86.

- Yuan B, Neuman R, Duan SH, Weber JL, Kwok PY, Saccone NL, Wu JS, Liu KY, Schonfeld G. Linkage of a gene for familial hypobetalipoproteinemia to chromosome 3p21.1-22. *Am J Hum Genet.* 2000;66:1699-1704.

LIPODISTROFIA CONGENITA TOTALE TIPO 1

Codice ICD9-CM: 272.6

Codice RNG: RC0080

Codice OMIM: 608594

Categoria: deficit metabolismo delle lipoproteine

Key words: epatomegalia, steatosi epatica, lipoproteine

Malattia

Definizione: la lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip (BSCL) è una caratterizzata dalla triade lipoatrofia, ipertrigliceridemia, epatomegalia, associata a caratteristiche acromegaloidi. La malattia si associa all'insulino-resistenza, che esita in un quadro clinico di diabete mellito ad esordio nella seconda decade di vita statosi epatica severa , ipertrigliceridemia. Le complicanze comprendono la cardiomiopatia ipertrofica, l'ipertrofia muscolare, disturbi endocrinologici di vario tipo (crescita accelerata durante l'infanzia, pubertà precoce, ecc.) e le cisti ossee, che esitano in fratture spontanee. Dal punto di vista fenotipico non si differenzia dalla lipodistrofia congenita di tipo 2 anche se sembra essere una forma meno grave. Nella maggior parte dei pazienti con mutazioni in BSCL2 è presente anche ritardo mentale.

Eziopatogenesi: esistono almeno tre loci, uno dei quali sono stati mappati in 9q34, mentre un gene è stato clonato (seipina, BSCL2).

- mutazioni genetiche difetti genetici del gene 1-acilglicerol-3-fosfatase O-aciltransferasi-2 (AGPAT2) localizzato sul locus 9q34.3
- ereditarietà autosomica recessivo

Diagnosi: viene formulata sulla base di specifiche alterazioni biochimiche e cliniche. Analisi genetiche confermano la diagnosi.

Trattamento: il trattamento consiste in una dieta con basso apporto di grassi e il controllo della resistenza insulinica e del diabete.

Sinonimi:

Sindrome di Berardinelli-Seip

sindrome di Diabete lipoatrofico

Epidemiologia: La prevalenza nella popolazione generale europea è stata stimata in 0,25/100.000.

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT

- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Malattie del Metabolismo - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 12 Venezia - Medicina Generale II, VE
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria - Centro Regionale errori congeniti del Metabolismo, PD
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliera S. Paolo, MI
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Ospedale “S.Francesco” di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT

- Ospedale Civile Maggiore - Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, VR
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Patologia Metabolica, RM
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Geriatria, TA

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, Dip. di Pediatria, Istituto "G. Gaslini", Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
010-5636582
renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it; cerone@unige.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- U.O. Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Via Celoria 11, 20133 Milano
02-394203
mrimoldi@istituto-besta.it
- Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, Dip. di Pediatria, Istituto "G. Gaslini", Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
010-5636582
renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it; cerone@unige.it
- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, U.O. Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma
06-68592275
rizzoc@opbq.net; dionisi@opbq.net
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Laboratorio Malattie del Metabolismo e Screening Neonatale, Ospedale Regionale per le Microcitemie, ASL 8, Via Jenner, 09134 Cagliari
070-6095656
sdevirgi@mcweb.unica.it; filliu@mcweb.unica.it

- Dipartimento di Pediatria, Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Ospedale Anna Meyer,
Via Luca Giordano 13, 50135 Firenze
055-5662409
m.donati@meyer.it; e.pasquini@meyer.it; amelia.morrone@unifi.it

Associazioni di pazienti:

- ABM (Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche)
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
333-4624040
abm.onlus@virgilio.it
- AISSME (Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
049-9366129
Info@aissme.org
- [CLIMB: Children Living with Inherited Metabolic Diseases](http://www.climb.org.uk)
Climb Building, 176 Nantwich Road, CREWE CW2 6BG, REGNO UNITO;
44 (0)870 770 0326
info@climb.org.uk

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI
Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med. 2004;350:1220-1234.
- Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, Barnes RI, Garg A. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. Nat Genet. 2002;31:21-23.

LIPODISTROFIA CONGENITA TOTALE TIPO 2

Codice ICD9-CM: 272.6

Codice RNG: RCG080

Codice OMIM: 269700

Categoria: deficit metabolismo delle lipoproteine

Key words: epatomegalia, steatosi epatica, lipoproteine

Malattia

Definizione: la lipodistrofia congenita di Berardinelli-Seip (BSCL) è una caratterizzata dalla triade lipoatrofia, ipertrigliceridemia, epatomegalia, associata a caratteristiche acromegaloidi. La malattia si associa all'insulino-resistenza, che esita in un quadro clinico di diabete mellito ad esordio nella seconda decade di vita statosi epatica severa , ipertrigliceridemia. Le complicanze comprendono la cardiomiopatia ipertrofica, l'ipertrofia muscolare, disturbi endocrinologici di vario tipo (crescita accelerata durante l'infanzia, pubertà precoce, ecc.) e le cisti ossee, che esitano in fratture spontanee. Dal punto di vista fenotipico non si differenzia dalla lipodistrofia congenita di tipo 1 anche se sembra essere una forma più grave. Nella maggior parte dei pazienti con mutazioni in BSCL2 è presente anche ritardo mentale.

Eziopatogenesi: un difetto del un gene seipina (BSCL2) comporta insulino-resistenza.

- mutazioni genetiche difetti genetici del gene 1-acilglicerol-3-fosfatase O-aciltransferasi-2 (AGPAT2) localizzato sul locus 11q13
- ereditarietà autosomica recessivo

Diagnosi: viene formulata sulla base di specifiche alterazioni biochimiche e cliniche. Analisi genetiche confermano la diagnosi.

Trattamento: il trattamento consiste in una dieta con basso apporto di grassi e il controllo della resistenza insulinica e del diabete.

Sinonimi:

Sindrome di Berardinelli-Seip, Sindrome di Diabete lipoatrofico

Epidemiologia: 0.25/100.000.

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Malattie del Metabolismo - ASL3, GE

- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S. Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 12 Venezia - Medicina Generale II, VE
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria - Centro Regionale errori congeniti del Metabolismo, PD
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliera S. Paolo, MI
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Ospedale “S. Francesco” di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Civile Maggiore - Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, VR
- Ospedale Microcitemico, CA

- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Dipartimento di Neuroscienze - U.O. di Patologia Metabolica, RM
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Geriatria, TA

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, Dip. di Pediatria, Istituto "G. Gaslini", Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
010-5636582
renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it; cerone@unige.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- U.O. Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Via Celoria 11, 20133 Milano
02-394203
mrimoldi@istituto-besta.it
- Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, Dip. di Pediatria, Istituto "G. Gaslini", Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
010-5636582
renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it; cerone@unige.it
- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, U.O. Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma
06-68592275
rizzoc@opbq.net; dionisi@opbq.net
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Laboratorio Malattie del Metabolismo e Screening Neonatale, Ospedale Regionale per le Microcitemie, ASL 8, Via Jenner, 09134 Cagliari
070-6095656
sdevirgi@mcweb.unica.it; flilliu@mcweb.unica.it
- Dipartimento di Pediatria, Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Ospedale Anna Meyer, Via Luca Giordano 13, 50135 Firenze
055-5662409
m.donati@meyer.it; e.pasquini@meyer.it; amelia.morrone@unifi.it

Associazioni di pazienti:

- ABM (Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche)

Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)

333-4624040

abm.onlus@virgilio.it

- AISSME (Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)

Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova

049-9366129

Info@aissme.org

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med. 2004;350:1220-1234.

ARTROGRIPOSI/INSUFFICIENZA RENALE/COLESTASI

Codice ICD9-CM:

Codice RNG: RNG020

Codice OMIM: 208085

Categoria: varie

Key words: colestasi

Malattia

Definizione: l'associazione di artrogriposi, sindrome di Fanconi e ittero colestatico è stata recentemente riconosciuta come entità autonoma e definita con l'acronimo ARC. Poiché l'aspetto ittiosiforme della cute sembra essere un'importante caratteristica della sindrome, è stato proposto di modificare l'acronimo da ARC ad ARCI.

Eziopatogenesi: malattia da accumulo epatico

- mutazioni genetiche mutazioni nel gene VPS33B, localizzato nel locus [15q26.1](#)
- ereditarietà L'elevata incidenza di consanguineità nei genitori dei pazienti e la frequente ricorrenza familiare depongono per un'ereditarietà di tipo autosomico recessivo legata all'X.

Diagnosi: si basa sulla conferma del difetto genetico in soggetti con la triade di malattie

Trattamento: nessuno

Sinonimi:

Sindrome ARC

Epidemiologia: In letteratura sono state sinora riportate 14 famiglie

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S. Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 "Centro Molise" – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- ASL 6 Vicenza – Pediatria, VI
- ASL 9 Treviso – Pediatria, TV

- Azienda Ospedaliera "Policlinico OO.RR." - Foggia - U.O. di Neonatologia Ospedaliera, FG
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera "San Carlo" di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliera S. Gerardo, MI
- Azienda Ospedaliera Sacco, MI
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Policlinico Agostino Gemelli - Istituto di Clinica Pediatrica - Servizio di Epidemiologia e Clinica dei difetti congeniti, RM
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- I.R.C.C.S. Burlo Garofalo - Istituto per l'Infanzia - Dipartimento di Chirurgia - U.O. di Ortopedia, TS
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- I.R.C.C.S. Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, MI
- I.R.C.C.S. Istituto Neurologico C. Mondino, PV
- Istituti Ortopedici Rizzoli – Ospedale, BO
- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - Ortopedia I - ASL3, GE

- Ospedale “S. Francesco” di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Marino, CA
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Ospedale S.Paolo di Savona - U.O. Neonatologia - ASL2, SV
- Ospedale S.Paolo di Savona - U.O. Pediatria - ASL2, SV
- P.O. “G. Vietri” – U.O.C. di oculistica - ASL4 “Basso Molise”, Termoli, CB
- Presidio ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Malattie Infettive, TA

Centri di riferimento per competenza scientifica

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- U.O. Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico “C. Besta”, Via Celoria 11, 20133 Milano
02-394203
mrimoldi@istituto-besta.it

Associazioni di pazienti:

D.S.A.I.: Deutsche Selbsthilfe angeborene Immundefekte e. V.
Hochschatzen 5 83530 SCHNAITSEE GERMANIA
Tel 49 (0)8074 8164

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI
Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, Stapelbroek JM, Forshe T, Cooper WN, McKiernan PJ, Klomp LW, Morris AA, Wraith JE, McClean P, Lynch SA, Thompson RJ, Lo B, Quarrell OW, Di Rocco M, Trembath RC, Mandel H, Wali S, Karet FE, Knisely AS, Houwen RH, Kelly DA, Maher ER. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion,

cause arthrogyriposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. Nat Genet. 2004;36:400-404.

SINDROME EMOLITICO-UREMICA

Codice ICD9-CM: 283.11

Codice RNG: RD0100

Codice OMIM: 208085

Categoria: malattie vascolari

Key words: anemia, insufficienza renale acuta, piastrinopenia

Malattia

Definizione: la Sindrome Emolitico-Uremica (SEU) è una malattia molto rara caratterizzata da anemia, ridotto numero di piastrine (piastrinopenia) ed insufficienza renale acuta. Colpisce in modo diverso bambini e adulti. Nei bambini - pur essendo comunque rara - è la causa più importante di insufficienza renale acuta, guarisce nella maggioranza dei casi e in genere non lascia conseguenze a distanza. Negli adulti invece è molto più rara: si calcola che in Europa abbia un'incidenza di 1 caso su 100.000 persone (un nuovo caso all'anno ogni 100.000 abitanti). Nell'adulto è una malattia molto grave e può essere fatale. Coloro che sopravvivono, in molti casi, non guariscono del tutto e rischiano di aver bisogno di dialisi cronica.

Eziopatogenesi: la malattia ha origine da un ispessimento della parete dei piccoli vasi (capillari ed arteriole) con rigonfiamento e distacco delle cellule endoteliali; questi piccoli vasi arteriosi vengono poi ostruiti da trombi piastrine. Si pensa che la malattia sia dovuta ad un'alterata funzione delle cellule endoteliali che vengono danneggiate da sostanze prodotte da batteri. Nella maggior parte dei casi si ha infatti una infezione gastrointestinale provocata da un batterio. I batteri più spesso coinvolti sono l'*Escherichia Coli*, o la *Shigella Dysenteriae*. I germi penetrati nell'organismo tramite l'ingestione di acque o alimenti contaminati (in genere carne poco cotta o latticini), si localizzano a livello della mucosa dell'intestino, invadono le cellule epiteliali, moltiplicandosi e distruggendole. I germi che producono tossine in grado di danneggiare i vasi della mucosa intestinale causando la colite emorragica. Quando la tossina entra nella circolazione sanguigna, può raggiungere organi come il rene e il cervello e provocare lesioni che portano ai sintomi della SEU. Le lesioni renali tendono ad essere differenti in base all'età dei pazienti. Nei bambini al di sotto dei due anni, vengono interessati soprattutto i corpuscoli responsabili del funzionamento dei reni, i glomeruli. Nei bambini più grandi e negli adulti il danno glomerulare è più vario, mentre sono presenti soprattutto danni alle arterie e arteriole renali, che si possono chiudere impedendo la circolazione del sangue. I globuli rossi sono costretti a passare all'interno di capillari dal diametro ristretto a causa della formazione di questi trombi e si danneggiano.

- mutazioni genetiche: difetto genetico del gene del fattore del complemento H (CFH) o del gene codificante la proteina cofattore di membrana (MCP) localizzato nel locus 1q32, 1q32

➤ ereditarietà: autosomica recessiva

Diagnosi: si basa sul riscontro di anemia, ridotto numero di piastrine ed insufficienza renale.

Trattamento: la dialisi permette di superare le fasi acute della malattia perché sostituisce la funzione del rene mentre questo è gravemente danneggiato. Sono state tentate molte terapie con l'obiettivo di interrompere il processo di emolisi e di consumo delle piastrine: sono stati sperimentati il cortisone, l'eparina, la streptochinasi, l'aspirina e la prostaciclina, ma nessuno si è dimostrato capace di migliorare la prognosi ed alcuni anzi si sono dimostrati controproducenti. Alcuni studi recenti hanno suggerito un possibile effetto benefico della vitamina E. Un maggiore successo è stato ottenuto con l'impiego del plasma fresco, che però non sembra migliorare la prognosi della forma tipica dei bambini. Gli studi disponibili dimostrano che l'infusione di plasma può forse attenuare le lesioni renali ma non è in grado di influenzare la prognosi e nel contempo può aumentare il rischio di complicanze infettive e di allergie. L'infusione o lo scambio completo del plasma del paziente con plasma di donatore sano (plasmaferesi) sono invece efficaci nelle forme di SEU dell'adulto e nelle forme atipiche e la loro efficacia sembra tanto maggiore quanto più precoce è il trattamento.

Sinonimi:

SEU.

Epidemiologia: 1/100.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S. Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- ASL 6 Vicenza – Ematologia, VI
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA

- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera "San Carlo" di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera Careggi - UO Ematologia, FI
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica II, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Azienda Ospedaliera Meyer - UO Oncoematologia Pediatrica, FI
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliera Ospedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Oncoematologia Pediatrica, PI
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - U.O. di Pediatria III, BA
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - UU.OO. di Nefrologia, BA
- Azienda Ospedaliera S. Gerardo, MI
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, PR
- Azienda Policlinico Agostino Gemelli - Istituto di Ematologia, RM
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Cesena, FO
- Azienda USL di Ravenna, RA
- Azienda USL di Rimini, RN
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- I.R.C.C.S. Burlo Garofalo - Istituto per l'Infanzia - Dipartimento di Pediatria - U.O. di Clinica Pediatrica, TS
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- I.R.C.C.S. Policlinico S. Matteo, PV

- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - Nefrologia - ASL3, GE
- Ospedale "Roberto Binaghi", CA
- Ospedale "San Francesco", NU
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", SS
- Ospedale "S. Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - U.O di Nefrologia, RM
- Ospedale Pediatrico "Fratelli Crobu", CA
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" – Ematologia, VR
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Specialistico Oncologico "Businco", CA
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Oncoematologia Pediatrica, SI
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB
- P.O. di Sassari, SS
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Nefrologia, TA
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Neonatologia, TA
- Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" Lecce - U.O. di Pediatria, LE

Centri di riferimento per competenza scientifica

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Associazioni di pazienti:

Progetto ALICE : Associazione per la Lotta alla Sindrome Emolitico
Uremica - ONLUS
Vicolo Beretta 2 20040 CARNATE (MI) ITALIA
Telefono 39 039 6889372

Scheda elaborata da:

Pietro INVERNIZZI

Massimo ZUIN

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Fiorino EK, Raffaelli RM. Hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Rev.* 2006;27:398-399.

COLESTASI INTRAEPATICA FAMILIARE PROGRESSIVA TIPO 1 (PFIC 1)

Codice ICD9-CM: non codificato (omologo in **277.4**)

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: **211600**

Categoria: colestasi da difetto canalicolare

Keywords: colestasi, canalicolo biliare, trasportatore

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto completo di attività geneticamente determinato del trasportatore della membrana canalicolare degli epatociti denominata FIC1. Il quadro clinico esordisce in età pediatrica, spesso neonatale ed è caratterizzato da sindrome colestatica progressiva con prurito, con, associate, anche manifestazioni extraepatiche come diarrea, malassorbimento, pancreatiti ricorrenti, deficit uditivi.

Eziopatogenesi: FIC1 è una P-type ATPase con attività di “flippase”. Un suo difetto determina deficit di internalizzazione dei fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina dal versante esterno a quello interno della membrana canalicolare. In questa patologia l’attività di FIC1 è totalmente assente.

- mutazioni genetiche: *ATP8B1*, che codifica per FIC1, locus 18q21. Prevalenza di mutazioni “nonsense” e delezioni.
- Ereditarietà: autosomica recessiva

Diagnosi: la diagnosi si basa sul quadro clinico e sul rilievo laboratoristico di ipertransaminasemia, iperbilirubinemia ed incremento dei sali biliari sierici, ma con normalità della GGT. La biopsia epatica mostra danno istologico lobulare, fibrosi ma non danno dei dotti biliari. La microscopia elettronica mostra bile con aspetto granulare grossolano.

Trattamento: la PFIC1 **non è responsiva all’UDCA**. La progressione del danno epatico porta all’indicazione al **trapianto di fegato**.

Sinonimi:

Malattia di Byler

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr. M. Marzioni, Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona (marco.marzioni@tele2.it; 071 2206043)
- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 06 49972023)
- Dr. L. Fabris, Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it 0422 322446 – 7)
- Prof. G. Maggiore, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica; g.maggiore@clp.med.unipi.it 050 992150

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Nessuno

Associazioni di pazienti:

CLIC-Cholestatic Liver Disease Consortium

<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/clic/learnmore/pfic.htm>

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology*. 2006;130:908-925.
- Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005;42:222-235.

COLESTASI INTRAEPATICA RICORRENTE BENIGNA TIPO 1 (BRIC 1)

Codice ICD9-CM: 277.4

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: 211600

Categoria: colestasi da difetto canalicolare

Keywords: colestasi, canalicolo biliare, trasportatore

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto **parziale** di attività geneticamente determinato del trasportatore della membrana canalicolare degli epatociti denominata FIC1. Il quadro clinico può esordire più tardivamente rispetto alla PFIC1, con sindromi colestatiche ad esordio e risoluzione spontanea. L'andamento, col tempo, può incrementare di intensità e divenire indistinguibile dalla PFIC1.

Eziopatogenesi: FIC1 è una P-type ATPase con attività di "flippase". Un suo difetto determina deficit di internalizzazione dei fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina dal versante esterno a quello interno della membrana canalicolare. In questa patologia è presente attività residua di FIC1.

- mutazioni genetiche *ATP8B1*, che codifica per FIC1, locus 18q21. Prevalenza di mutazioni "missense".
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: la diagnosi si basa sul quadro clinico e sul rilievo laboratoristico di ipertransaminasemia, iperbilirubinemia ed incremento dei sali biliari sierici, ma con normalità della GGT. La biopsia epatica mostra danno istologico lobulare, fibrosi ma non danno dei dotti biliari. La microscopia elettronica mostra bile con aspetto granulare grossolano.

Trattamento: la PFIC1 **non è generalmente responsiva all'UDCA**. La progressione del danno epatico porta all'indicazione al **trapianto di fegato**.

Sinonimi:

Sindrome di Summerskill-Walshe

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr. M. Marzioni, Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona (marco.marzioni@tele2.it; 0712206043)
- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)
- Dr. L. Fabris, Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it 0422/322446 – 7)
- Prof. G. Maggiore, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica; g.maggiore@clp.med.unipi.it 050 992 150

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Nessuno

Associazioni di pazienti:

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology*. 2006;130:908-925.
- Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005;42:222-235.

COLESTASI INTRAEPATICA FAMILIARE PROGRESSIVA TIPO 2 (PFIC 2)

Codice ICD9-CM: non codificato (omologo in 277.4)

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: 601847

Categoria: colestasi da difetto canalicolare

Keywords: colestasi, canalicolo biliare, trasportatore

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto di attività geneticamente determinato del trasportatore della membrana canalicolare degli epatociti per i sali biliari denominato BSEP. Il quadro clinico è molto simile a quello della PFIC1, con esordio in età pediatrica, spesso neonatale, caratterizzato da sindrome colestatica progressiva con prurito. Al contrario della PFIC1 non si associano le manifestazioni extraepatiche (diarrea, malassorbimento, pancreatiti ricorrenti, deficit uditivi). Sono stati descritti alcuni casi con insorgenza di neoplasie epatiche al follow up (epatocarcinoma, epatoblastoma, colangiocarcinoma).

Eziopatogenesi: BSEP è una pompa localizzata sul versante canalicolare della membrana epatocitaria. La sua funzione è di trasportare i sali biliari dal citosol nel lume canalicolare, quindi un suo difetto determina accumulo di Sali biliari citotossici nell'epatocita. In questa patologia l'attività di BSEP è totalmente assente.

- mutazioni genetiche *ABCB11*, che codifica per BSEP, locus 2q24.
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: la diagnosi si basa sul quadro clinico e sul rilievo laboratoristico di ipertransaminasemia, iperbilirubinemia ed incremento dei sali biliari sierici, ma con normalità della GGT. La biopsia epatica mostra danno istologico lobulare, fibrosi ma non danno dei dotti biliari. La microscopia elettronica mostra bile con aspetto amorfo: questa caratteristica consente la diagnosi differenziale con la PFIC1.

Trattamento: la PFIC1 **non è responsiva all'UDCA**. La progressione del danno epatico porta all'indicazione al **trapianto di fegato**.

Sinonimi:

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr. M. Marzioni, Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona (marco.marzioni@tele2.it; 0712206043)
- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)
- Dr. L. Fabris, Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it 0422/322446 – 7)
- Prof. G. Maggiore Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica; g.maggiore@clp.med.unipi.it 050 992 150

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Nessuno

Associazioni di pazienti: CLIC-Cholestatic Liver Disease Consortium

(<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/clic/learnmore/pfic.htm>)

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology*. 2006;130:908-925.
- Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005;42:222-235.

COLESTASI INTRAEPATICA RICORRENTE BENIGNA TIPO 2 (BRIC 2)

Codice ICD9-CM: 277.4

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: 601847

Categoria: colestasi da difetto canalicolare

Keywords: colestasi, canalicolo biliare, trasportatore

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto **parziale** di attività geneticamente determinato del trasportatore della membrana canalicolare degli epatociti per i sali biliari denominato BSEP. Il quadro clinico è molto simile a quello della BRIC1, con sindromi colestatiche ad esordio improvviso e risoluzione spontanea, senza però manifestazioni extraepatiche (diarrea, malassorbimento, pancreatiti ricorrenti, deficit uditivi).

Eziopatogenesi: BSEP è una pompa localizzata sul versante canalicolare della membrana epatocitaria. La sua funzione è di trasportare sali biliari dal citosol nel lume canalicolare, quindi un suo difetto determina un accumulo di sali biliari citotossici nell'epatocita. In questa patologia è presente attività residua di BSEP.

- mutazioni genetiche: *ABCB11*, che codifica per BSEP, locus 2q24.
- Ereditarietà: autosomica recessiva

Diagnosi: la diagnosi si basa sul quadro clinico e sul rilievo laboratoristico di ipertransaminasemia, iperbilirubinemia ed incremento dei sali biliari sierici, ma con normalità della GGT. La biopsia epatica mostra danno istologico lobulare, fibrosi ma non danno dei dotti biliari. La microscopia elettronica mostra bile con aspetto amorfo: questa caratteristica consente la diagnosi differenziale con la BRIC1.

Trattamento: la PFIC1 **non è responsiva all'UDCA**. La progressione del danno epatico porta all'indicazione al **trapianto di fegato**.

Sinonimi:

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr. M. Marzioni, Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona (marco.marzioni@tele2.it; 0712206043)

- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)
- Dr. L. Fabris, Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it 0422/322446 – 7)
- Prof. G. Maggiore Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica; g.maggiore@clp.med.unipi.it 050 992 150

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Nessuno

Associazioni di pazienti:

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology*. 2006;130:908-925.
- Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005;42:222-235.

COLESTASI INTRAEPATICA FAMILIARE PROGRESSIVA TIPO 3 (PFIC 3)

Codice ICD9-CM: non codificato (omologo in 277.4)

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: 602347

Categoria: colestasi da difetto canalicolare

Keywords: colestasi, canalicolo biliare, trasportatore

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto di attività geneticamente determinato del trasportatore della membrana canalicolare degli epatociti per la fosfatidilcolina denominato MDR3. Il quadro clinico è caratterizzato da esordio entro i primi anni di vita con sindrome colestatica cronica ad andamento ingravescente. È descritta una evolutività verso la cirrosi abbastanza rapida, con presenza talora anche di emorragie digestive.

Eziopatogenesi: MDR3 trasloca la fosfatidilcolina dal versante interno a quello esterno della membrana canalicolare. Un suo difetto, quindi, non rende disponibile i fosfolipidi nella bile, con impossibilità, quindi, di tamponare l'attività detergente dei Sali biliari. Ciò si risolve in importante danno delle membrane degli epatociti e soprattutto dei colangiociti.

- mutazioni genetiche *ABCB4*, che codifica per MDR3, locus 7q21.
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: la diagnosi si basa sul quadro clinico e sul rilievo laboratoristico di ipertransaminasemia, iperbilirubinemia, normalità dei sali biliari sierici e notevole incremento della GGT. La biopsia epatica mostra, al contrario delle altre forme di PFIC, intenso infiltrato infiammatorio portale, con danno e proliferazione colangiocitaria. Si riscontra anche fibrosi periportale fino alla cirrosi.

Trattamento: la PFIC3 è **responsiva all'UDCA** in circa il 50% dei casi. La non responsività porta all'indicazione al **trapianto di fegato**.

Sinonimi:

Deficit di MDR3

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr. M. Marzioni, Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona (marco.marzioni@tele2.it; 0712206043)
- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)
- Dr. L. Fabris, Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it 0422/322446 – 7)
- Prof. G. Maggiore Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica; g.maggiore@clp.med.unipi.it 050 992 150

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dr.ssa M Seia, Dr. D Coviello, Dr. D. DeGiorgio, Laboratorio di Genetica Medica, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Via Commenda 12, 20122 Milano (tel: 02 57992433, fax: 02 57992019; email: laboratorio.genetica@icp.mi.it)

Associazioni di pazienti:

CLIC-Cholestatic Liver Disease Consortium

<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/clic/learnmore/pfic.htm>

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology*. 2006;130:908-925.
- Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005;42:222-235.

SINDROME DI DUBIN-JOHNSON

Codice ICD9-CM: 277.4

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: 237500

Categoria: iperbilirubinemie congenite

Keywords: ittero, bilirubina, coniugazione

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto di attività geneticamente determinato del trasportatore della membrana canalicolare degli epatociti per anioni organici e composti neutri, tra cui la bilirubina coniugata, MRP2. Il quadro clinico è caratterizzato da iperbilirubinemia coniugata in assenza di elevazione di transaminasi o GGT. Ha andamento benigno, per quanto sono stati riportati casi di riscontri do epatocarcinomi al follow up. Segnalato aumento della bilirubinemia con assunzione di estrogeni.

Eziopatogenesi: MRP2 trasporta anioni organici e composti neutri dal citosol dell'epatocita all'interno del lume canalicolare. Un suo difetto, quindi, non limita l'estrusione di diverse sostanze tra cui, soprattutto, la bilirubina coniugata.

- mutazioni genetiche *ABCC2*, che codifica per MRP2, locus 10q24.
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: la diagnosi si basa sul rilievo laboratoristico di iperbilirubinemia prevalentemente coniugata o mista, con normalità di sali biliari sierici, transaminasi e GGT. La biopsia epatica mostra presenza di grossolane pigmentazioni scure all'interno di epatociti della zona pericentrale. Tali pigmenti sembrano essere dovuti all'accumulo lisosomiale di di metabolici di aminoacidi aromatici, anch'essi substrati di MRP2. Al test della scomparsa della bromosulfonftaleina, scomparsa iniziale rallentata con incremento secondario a 1.5-2 ore. Non o debole visualizzabilità della colecisti alla colecistografia orale.

Trattamento: nessuna terapia è indicata; si suggerisce di evitare estroprogestinici.

Sinonimi:

Iperbilirubinemia II

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)
- Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; 0422/322446 – 7)

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Nessuno

Associazioni di pazienti:

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology*. 2006;130:908-925.
- Lidovsky S, Jaundice. In: Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. M Feldman, L Friedman, M Sleisenger eds. Saunders, Philadelphia, PN, USA. 2002;1:249-262.

SINDROME DI ROTOR

Codice ICD9-CM: 277.4

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: 237500

Categoria: iperbilirubinemie congenite

Keywords: ittero, bilirubina, coniugazione

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto **parziale** di attività geneticamente determinato del trasportatore della membrana canalicolare degli epatociti per anioni organici e composti neutri, tra cui la bilirubina coniugata, MRP2. Il quadro clinico è caratterizzato da iperbilirubinemia coniugata in assenza di elevazione di transaminasi o GGT; ha andamento benigno.

Eziopatogenesi: MRP2 trasporta anioni organici e composti neutri dal citosol dell'epatocita all'interno del lume canalicolare. Un suo difetto, quindi, non limita l'estrusione di diverse sostanze tra cui, soprattutto, la bilirubina coniugata. Nella Sindrome di Rotor il difetto sembra correlato con un non completo targetting sulla membrana delle vescicole di trasporto di MRP2

- mutazioni genetiche *ABCC2*, che codifica per MRP2, locus 10q24.
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: la diagnosi si basa sul rilievo laboratoristico di iperbilirubinemia prevalentemente coniugata o mista, con normalità di sali biliari sierici, transaminasi e GGT. La biopsia epatica non mostra alterazioni (caratteristica che la distingue dalla Sindrome di Dubin-Johnson). Al test della scomparsa della bromosulfonftaleina, scomparsa iniziale rallentata, senza incremento secondario a 1.5-2 ore; normale visualizzabilità della colecisti alla colecistografia orale. Anche queste caratteristiche la distinguono dalla Sindrome di Dubin-Johnson.

Trattamento: nessuna terapia è indicata.

Sinonimi:

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)

- Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; 0422/322446 – 7)

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Nessuno

Associazioni di pazienti:

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Lidovsky S, Jaundice. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. M Feldman, L Friedman, M Sleisenger eds. Saunders, Philadelphia USA. 2002;1:249-262.

SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR TIPO 1

Codice ICD9-CM: 227.4

Codice RNG: RC0180

Codice OMIM: 218800

Categoria: iperbilirubinemie congenite

Keywords: ittero, bilirubina, coniugazione

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto completo di attività geneticamente determinato dell'enzima UGT (UDP-glucuronosyl-transferase), necessario per la coniugazione della bilirubina. Il quadro clinico è caratterizzato da iperbilirubinemia non coniugata (superiore a 20 mg/dl); l'esordio è alla nascita, spesso associato ad ittero nucleare. È una patologia molto severa e nella maggior parte dei casi i pazienti non raggiungono l'età adulta.

Eziopatogenesi: la coniugazione della bilirubina avviene ad opera della UGT; in questa patologia la sua attività è totalmente assente per la mutazione del gene codificante UGT1A1. Ciò determina accumulo di bilirubina in tutti i tessuti; la deposizione nucleare è fatale se non trattata.

- mutazioni genetiche *UGT1A1*, locus 2q37 (regione HUG-Br1).
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: la diagnosi si basa sul rilievo laboratoristico di iperbilirubinemia non coniugata con livelli superiori a 20 mg/dl. Non anomalie alla colecitografia orale, al test della bromosulfonftaleina ed all'istologia epatica. Si distingue dalla Sindrome di Crigler-Najjar tipo 2 per l'insorgenza in età neonatale, per i livelli più elevati di bilirubinemia e per l'assente risposta alla somministrazione di fenobarbital.

Trattamento: fototerapia associata a somministrazione di calcio fosfato. L'efficacia della fototerapia si riduce col tempo. Nella maggior parte dei casi necessità di trapianto di fegato entro l'adolescenza.

Sinonimi:

Epidemiologia: molto rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale Microcitemico, CA

- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Azienda Policlinico Agostino Gemelli - Istituto di Clinica Pediatrica - Servizio di Epidemiologia e Clinica dei difetti congeniti, RM
- Azienda Ospedaliera "Policlinico OO.RR." - Foggia - U.O. di Pediatria Universitaria, FG
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Malattie Infettive, TA
- Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica
- Azienda Ospedaliera Meyer - UO Gastroenterologia Epatologica - Clin. Ped. 3°, FI
- Azienda Ospedaliera Careggi - UO Genetica, FI
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)
- Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; 0422/322446 – 7)
- Prof. G. Maggiore Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica; g.maggiore@clp.med.unipi.it 050 992 150

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- A.O. Careggi U.O. Citogenetica e Genetica
0554279363; 0554279686
citogenbibl@ao-careggi.toscana.it
V.le Morgagni, 85 - 50134 - FIRENZE
- Università degli Studi di Cagliari/ASL8 Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie/Ospedale Regionale per le Microcitemie Laboratorio Genetica Molecolare
070-609.5653/5534; 070-503696

c.rosatel@mcweb.unica.it

Via Jenner s/n - 09121 – CAGLIARI

- Burlo Garofolo - Dipartimento Medicina di Laboratorio Servizio di Genetica Medica
040/3785275; 040/3785540

amoroso@burlo.trieste.it

Via dell'Istria 65/1 - 34100 - TRIESTE

Associazioni di pazienti: Sindrome di Crigler Najjar CIAMI Onlus (<http://www.ciami.it>)

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. J Hepatol. 2003;38:107-117
- Lidovsky S, Jaundice. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. M Feldman, L Friedman, M Sleisenger eds. Saunders, Philadelphia, PN, USA. 2002;1:249-262.

SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR TIPO 2

Codice ICD9-CM: 227.4

Codice RNG: RC0180

Codice OMIM: 218800

Categoria: iperbilirubinemie congenite

Keywords: ittero, bilirubina, coniugazione

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto **parziale** di attività geneticamente determinato dell'enzima UGT (UDP-glucuronosyl-transferase), necessario per la coniugazione della bilirubina. Il quadro clinico è caratterizzato da iperbilirubinemia non coniugata (non superiore a 20 mg/dl); l'esordio è nei primi anni di vita, con andamento altalenante. In genere non è associato ad ittero nucleare significativo.

Eziopatogenesi: la coniugazione della bilirubina avviene ad opera della uridin glucuronil transferasi (UGT); in questa patologia la sua attività è **ridotta** per la mutazione del gene codificante UGT1A1.

- mutazioni genetiche: *UGT1A1*, locus 2q37 (regione HUG-Br1)
- ereditarietà: autosomica dominante

Diagnosi: la diagnosi si basa sul rilievo laboratoristico di iperbilirubinemia non coniugata con livelli non superiori a 20 mg/dl. Non anomalie alla colecistografia orale, al test della bromosulfonftaleina ed all'istologia epatica. Si distingue dalla Sindrome di Crigler-Najjar tipo 1 per l'esordio più tardivo, per l'assenza di alterazioni neurologiche, per i livelli meno elevati di bilirubinemia e per la risposta (con riduzione della bilirubinemia a livelli tra 2 e 5 mg/dl) con la somministrazione di fenobarbital.

Trattamento: **Fenobarbital**. L'efficacia della terapia è dovuta alla presenza di un elemento responsivo al fenobarbital sul promoter del gene UGT1A1.

Sinonimi:

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale Microcitemico, CA
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG

- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Azienda Ospedaliera di Padova - Clinica Medica I, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Azienda Policlinico Agostino Gemelli - Istituto di Clinica Pediatrica - Servizio di Epidemiologia e Clinica dei difetti congeniti, RM
- Azienda Ospedaliera "Policlinico OO.RR." - Foggia - U.O. di Pediatria Universitaria, FG
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Malattie Infettive, TA
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Pediatria I Sezione Gastroenterologia, PI
- Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica
- Azienda Ospedaliera Careggi - UO Genetica, FI
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)
- Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; 0422/322446 – 7)
- Prof. G. Maggiore Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica; g.maggiore@clp.med.unipi.it 050 992 150

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- A.O. Careggi U.O. Citogenetica e Genetica
055/4279363; 055/4279686
citogenbibl@ao-careggi.toscana.it
V.le Morgagni, 85 - 50134 – FIRENZE
- Università degli Studi di Cagliari/ASL8 Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie/Ospedale Regionale per le Microcitemie Laboratorio Genetica Molecolare
070/609.5653/5534; 070/503696

c.rosatel@mcweb.unica.it

Via Jenner s/n - 09121 – CAGLIARI

- Burlo Garofolo Dipartimento Medicina di Laboratorio Servizio di Genetica Medica
040/3785275; 040/3785540

amoroso@burlo.trieste.it

Via dell'Istria 65/1 - 34100 - TRIESTE

Associazioni di pazienti: Sindrome di Crigler Najjar CIAMI Onlus

<http://www.ciami.it>

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. J Hepatol. 2003;38:107-117
- Lidovsky S, Jaundice. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. M Feldman, L Friedman, M Sleisenger eds. Saunders, Philadelphia, PN, USA. 2002;1:249-262.

DIFETTO DI OSSISTEROLO 7-ALFA-IDROSSILASI

Codice ICD9-CM: non codificato (277.9: disordini non specificati del metabolismo)

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: 603711

Categoria: difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari

Keywords: colestasi, acidi biliari, metabolismo

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto completo di attività geneticamente determinato dell'enzima ossisterolo 7- α -idrossilasi con conseguente riduzione della sintesi della via classica di acidi biliari. Il quadro clinico è caratterizzato da colestasi e danno epatocellulare rapidamente progressivi, con epatite neonatale e sviluppo di cirrosi entro i primi anni di vita, feci acoliche.

Eziopatogenesi: il difetto di ossisterolo 7- α -idrossilasi determina l'incompleta formazione di acidi biliari, con accumulo di lipidi citotossici.

- mutazioni genetiche *CYP7B1*, locus 8q21.3
- ereditarietà

Diagnosi: la diagnosi si basa sulla presenza di colestasi ed epatite neonatale. All'esame istologico si rileva severa colestasi intralobulare, epatociti giganti, danno dei piccoli dotti biliari, infiammazione portale e periportale, fibrosi. Il deficit di sintesi di acidi biliari si rileva mediante valutazione del set urinario e sierico. Urine: coniugati solfati e glicosolfati di 3 β - δ 5-mono-idrossi acidi biliari; assenza di acidi biliari primari. Siero: aumento oltre le trenta volte di acidi biliari, soprattutto 3 β - δ 5-mono-idrossi acidi biliari.

Trattamento: acido ursodesossicolico ed acido colico non efficaci

Sinonimi:

Deficit di sintesi di 7- α ,27-diidrossicolesterolo

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

•Centri di riferimento da delibera regionale

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr. M. Marzioni, Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona (marco.marzioni@tele2.it; 0712206043)
- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)

- Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; 0422/322446 – 7)

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Nessuno

Associazioni di pazienti:

CLIC-Cholestatic Liver Disease Consortium

<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/clic/learnmore/pfic.htm>

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, Setchell KD. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatric and Developmental Pathology* 2004;7:315-334.

DIFETTO DI 3-BETA-IDROSSIDEIDROGENASI

Codice ICD9-CM: non codificato (277.9: disordini non specificati del metabolismo)

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: 109715

Categoria: difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari

Keywords: colestasi, acidi biliari, metabolismo

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto di attività geneticamente determinato dell'enzima 3 β -idrossi-C27-steroidodeidrogenasi, che catalizza la ossidoriduzione del 7 α -idrossicolesterolo. Può esordire nelle diverse età pediatriche con iperbilirubinemia coniugata, ipetransaminaseima, malassorbimento lipidico, prurito, ritardo nell'accrescimento.

Eziopatogenesi: il difetto di 3 β -idrossi-C27-steroidodeidrogenasi determina l'accumulo di tri-idrossi- δ -5 acidi colenoici, che non sono capaci di svolgere le funzioni di acidi biliari primari.

- mutazioni genetiche *HSD3B1*, locus 1p13.1
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: all'esame istologico variabilità della tipologia del danno, con epatite gigantocellulare, vanificazione dei dotti biliari, fibrosi portale e periportale. Il deficit di sintesi di acidi biliari si rileva mediante valutazione del set urinario e sierico. Urine: di e tri-idrossi acidi colenoici, riduzione di acidi biliari primari. Siero: acidi biliari primari ridotti o assenti.

Trattamento: acidi biliari

Sinonimi:

Deficit di 3 β -idrossi-C27-steroido deidrogenasi/isomerasi

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

- Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica
- **Centri di riferimento per competenza scientifica**
- Dr. M. Marzioni, Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona (marco.marzioni@tele2.it; 0712206043)
- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)

- Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; 0422/322446 – 7)
- Prof. G. Maggiore Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica; g.maggiore@clp.med.unipi.it 050 992 150

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Nessuno

Associazioni di pazienti:

CLIC-Cholestatic Liver Disease Consortium

<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/clic/learnmore/pfic.htm>

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, Setchell KD. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatric and Developmental Pathology* 2004;7:315-334.

DIFETTO DI 5-BETA-REDUTTASI

Codice ICD9-CM: non codificato (277.9: disordini non specificati del metabolismo)

Codice RNG: nessuno

Codice OMIM: 235555

Categoria: difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari

Keywords: colestasi, acidi biliari, metabolismo

Malattia

Definizione: patologia caratterizzata da difetto di attività geneticamente determinato dell'enzima δ -4-3-ossisteroide 5β -reduttasi. Il quadro clinico si manifesta nel periodo perinatale, con epatopatia rapidamente progressiva.

Eziopatogenesi: il difetto di δ -4-3-ossisteroide 5β -reduttasi determina l'incapacità di ridurre il doppio legame C4 e C5 del nucleo sterolico e di convertire i 3-oxo-intermediari nei corrispondenti prodotti 3α idrossilati, un passaggio essenziali nella sintesi degli acidi biliari.

- mutazioni genetiche *AKR1D1*
- ereditarietà autosomica recessiva, X-linked

Diagnosi: all'esame istologico, caratteristiche non specifiche dell'epatite neonatale con colestasi intralobulare prominente. Il deficit di sintesi di acidi biliari si rileva mediante valutazione del set urinario e sierico. Urine: elevati 3-oxo- δ 4 ed allo acidi biliari, riduzione acidi biliari primari. Siero: elevati 3-oxo- δ 4 ed allo acidi biliari, riduzione acidi biliari primari.

Trattamento: acidi colico ed ursodeossicolico.

Sinonimi:

Deficit di δ -4-3-ossisteroide 5β -reduttasi

Epidemiologia: rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dr. M. Marzioni, Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona (marco.marzioni@tele2.it; 0712206043)
- Prof. D. Alvaro, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma (domenico.alvaro@uniroma1.it; 0649972023)

- Prof. L. Okolicsanyi, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. (lajos.okolicsanyi@unipd.it; 0422/322446 – 7)

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

Nessuno

Associazioni di pazienti:

CLIC-Cholestatic Liver Disease Consortium

<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/clic/learnmore/pfic.htm>

Scheda elaborata da:

Marco MARZIONI

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, Setchell KD. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatric and Developmental Pathology* 2004;7:315-334.

FIBROSI CISTICA (CF)

Codice ICD9-CM: 277.00

Codice RNG:

Codice OMIM: 219700

Categoria: colestasi da difetto dei meccanismi di trasporto

Key words: colestasi, cirrosi biliare, trasportatore

Malattia

Definizione: malattia genetica più frequente che colpisce tutte le ghiandole endocrine, sierose e mucose, ed è causata da un'anomalia del CFTR, un trasportatore del Cl⁻ che a livello del fegato è localizzato sulla membrana apicale dei colangiociti. I principali organi coinvolti sono, oltre al fegato, il sistema bronchiale, il pancreas, le ghiandole intestinali, le ghiandole sudoripare ed il sistema genitale. L'interessamento epatico si manifesta con colestasi sostenuta da una colangiopatia sclerosante che può essere anche l'unica manifestazione di malattia ed evolve verso la cirrosi biliare focale con ipertensione portale.

Eziopatogenesi: la ridotta funzione secretoria dell'epitelio biliare causata dal deficit del CFTR che compromette l'espulsione del cloro (e di conseguenza del sodio e dell'acqua) è considerata responsabile della ridotta fluidità ed alcalinizzazione della bile, che induce secondariamente un danno mediante effetto citotossico, ostruttivo per precipitazione dei plugs biliari e sovrapposizione di agenti infettivi

- mutazioni genetiche CFTR, mappato sul cromosoma 7, di cui sono descritte oltre 700 mutazioni, la più frequente è la $\Delta F508$ (circa il 70%)
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: suggerita dalle alterazioni degli indici di colestasi, è confermata dalla positività del test del sudore (Cl⁻ > 60 mEq/l) e da livelli serici aumentati di tripsinogeno; è possibile anche la tipizzazione della mutazione mediante test genetico

Trattamento: UDCA per il controllo della colestasi, rallenta la progressione verso la cirrosi biliare migliorando sia la viscosità della bile che la sua composizione in sali biliari; trattamento antibiotico per il controllo delle infezioni; il trapianto di fegato, eventualmente combinato fegato-polmone, è indicato nei casi più gravi con cirrosi biliare manifesta

Sinonimi: mucoviscidosi

Epidemiologia: 1/3.000

Centri di riferimento da delibera regionale

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Centro Regionale Fibrosi Cistica, Laboratorio di Patologia Molecolare, Azienda Ospedaliera di Verona, Piazzale Stefani 1, 37126 Verona
Tel: 045 8072962; Fax: 045 8072840
- abonizzato@inwind.it; giulio.cabrini@azosp.vr.it; cristina.dechechi@azosp.vr.it
- Dipartimento di Pediatria, Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, 'Istituto "G. Gaslini" - Ospedale Pediatrico IRCCS, Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
Tel: 010 5636582; Fax: 010 3773210
- galiotta@unige.it; renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it
- Dipartimento di Pediatria, Unità Operativa Pediatria 4, Centro Regionale per la Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, via Commenda 9, 20122 Milano
Tel: 02 5503.2456; Fax: 02 5503.2814
carla.colombo@unimi.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Laboratorio "A. Fleming", Via S. Carlo 30, 20081 Abbiategrasso (MI)
Tel: 02 94967163; Fax: 02 94960386
info@fleming-research.it
- Laboratorio di Citogenetica, Azienda Ospedaliera "G. Salesi", Via F. Corridoni 11, 60123 Ancona
Tel: 071 5962291; Fax: 071 5962286
salgenan@infinito.it
- Laboratorio di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, Contrada Amoretta, 83100 Avellino
Tel: 0825 203454; Fax: 0825 203455
gpolice@katamail.com
- Laboratorio di Fibrosi Cistica - Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari
Tel: 080 5592842; Fax: 080 5478911
t.santostasi@pediatria2.uniba.it; a.polizzi@pediatria2.uniba.it; l.armenio@pediatria3.uniba.it

- S.S. di Genetica Medica - Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Laboratorio di Genetica Medica
Ospedale Civile, Via dei Lotti 40, 36061 Bassano del Grappa (VI)
Tel: 0424 888872; Fax: 0424 888876
aldo.bonfabte@gmail.com; donatella.saccilotto@libero.it
- Tecnobios Prenatale S.r.L., Via del Borgo di San Pietro 136, 40126 Bologna
Tel: 051 241030; Fax: 051 253747
restuccia@tecnobios.it; santarini@tecnobios.it
- U.O. di Genetica Medica, Laboratorio di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, Via Massarenti 13, 40138 Bologna
Tel: 051 6363693; Fax: 051 6364004
mantovan@med.unibo.it; romeo@unigene.org; cesare.rossi@med.unibo.it
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Laboratorio di Citogenetica e Genetica Molecolare
Università degli Studi di Brescia, Viale Europa 11, 25123 Brescia
Tel: 030 3717241; Fax: 030 3701157
barlati@med.unibs.it; marchina@med.unibs.it
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Laboratorio di Genetica Molecolare, Ospedale Regionale Microcitemici, Via Jenner, 09121 Cagliari
Tel: 070 6095534; Fax: 070 503696
rosatell@unica.it; smurru@mcweb.unica.it; pellegrini@mcweb.unica.it
- U.O. di Genetica Medica, IRCCS "Saverio De Bellis", Via della Resistenza, 70013 Castellana Grotte (BA)
Tel: 080 4960671; Fax: 080 4960675
mattiagentile@libero.it
- Laboratorio di Genetica e Biologia Molecolare, Via Muscatello 12, 95125 Catania
Tel: 095 509431; Fax: 095 443569
alessandraviola@inwind.it; degregorio.l@libero.it
- LABOGEN S.a.S., Via Dottor Consoli 68, 95127 Catania
Tel: 095 322714; Fax: 095 315326
agrillo@labogen.it
- U.O. di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Laboratorio di Biologia Molecolare, Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, Viale Pio X, 88100 Catanzaro
Tel: 0961 883105; Fax: 0961 883250

saveriomagro@libero.it

- Sezione di Genetica - Dipartimento di Scienze Biomediche, Laboratorio di Genetica, Policlinico Universitario di Chieti, Via dei Vestini 31, 66100 Chieti
Tel: 0871 3554137; Fax: 0871 3554135
gdpalka@unich.it; g.calabrese@gbs.unich.it; gdpalka@unich.it
- Dipartimento Gestionale dei Servizi Diagnosi e Cura, U.O. di Anatomia Patologica - Sezione di Citogenetica e Genetica Molecolare, Azienda Ospedaliera S. Anna, Via Napoleona 60, 22100 Como
Tel: 031 5855224; Fax: 031 5855961
citogenetica@hsacomo.org
- Laboratorio di Genetica Medica - Molecolare – Citogenetica, Mauro Baschirotto Institute for Rare Diseases (BIRD Foundation), Via Bizio 1, 36023 Costozza di Longare (VI)
Tel: 0444 555557; Fax: 0444 555034
uros.hladnik@birdfoundation.org
- Servizio di Genetica, Azienda Istituti Ospitalieri di Cremona, Via Concordia 1, 26100 Cremona
Tel: 0372 405217; Fax: 0372 433999
gen.aioc@e-cremona.it
- Sezione di Genetica, Laboratorio di Genetica Molecolare, Università degli Studi di Ferrara, Via Fossato di Mortara 74, 44100 Ferrara
Tel: 0532 424437; Fax: 0532 236157
cls@dns.unife.it; fla@unife.it
- Laboratorio di Citogenetica e Genetica, Azienda Ospedaliera Careggi, Viale Morgagni 85, 50134 Firenze
Tel: 055 4279363; Fax: 055 4279686
torricellif@ao-careggi.toscana.it
- Dipartimento di Pediatria, Laboratorio di Genetica e Medicina Molecolare, Università degli Studi di Firenze
Via Luca Giordano 13, 50132 Firenze
Tel: 055 5662941; Fax: 055 5662931
uzielli_ml@unifi.it
- Dipartimento di Pediatria, Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, 'Istituto "G. Gaslini" - Ospedale Pediatrico IRCCS, Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
Tel: 010 5636582; Fax: 010 3773210
renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it

- Dipartimento di Genetica, Scienze Perinatali e Ginecologiche, Laboratorio di Genetica Umana, Ospedali Galliera, Via Volta 10, 16128 Genova
Tel: 010 5634377; Fax: 010 5634381
francesca.dagna@galliera.it
- Dipartimento Materno Infantile, Servizio di Genetica Medica, Ospedale "La Misericordia", Via Senese, 58100 Grosseto
Tel: 0564 485311; Fax: 0564 485203
m.bartolozzi@usl9.toscana.it; genetmed@usl9.toscana.it
- Laboratorio di Genetica Medica, Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - AUSL Lecce 1, Piazza F. Muratore, 73100 Lecce
Tel: 0832 661767; Fax: 0832 661993
salmaur@tin.it
- Dipartimento Materno Infantile, Laboratorio di Genetica Medica, Presidio Ospedaliero di Matera - ASL 4 Contrada Cattedra Ambulante, 75100 Matera
Tel: 0835 243439; Fax: 0835 243439
aedra@libero.it
- Sezione di Anatomia Patologica, Laboratorio di Biologia Molecolare, Azienda Ospedaliera San Paolo, Via di Rudinì 8, 20142 Milano
Tel: 02 81844615; Fax: 02 50323168
danigrizia@yahoo.com; rmalfano@katamail.com; barbaracassani@yahoo.it
- Settore di Genetica Molecolare, Laboratorio di Genetica Medica, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Via Commenda 12, 20122 Milano
Tel: 02 55032432; Fax: 02 55032277
laboratorio.genetica@icp.mi.it
- Laboratorio di Biologia Molecolare Clinica e Citogenetica, Diagnostica e Ricerca San Raffaele s.p.a., IRCCS Ospedale San Raffaele, Via Olgettina 58, 20132 Milano
Tel: 02 26432130; Fax: 02 26432640
ferrari.maurizio@hsr.it; carrera.paola@hsr.it
- Laboratorio di Analisi "Pansini", Via Bettino Ricasoli 2/N, 70056 Molfetta (BA)
Tel: 080 3975613; Fax: 080 3975613
marinopansini@libero.it; ik7zcp@libero.it
- U.O.C. Biochimica e Genomica Molecolare - ASL Napoli 1, P.S.I. "Loreto Crispi", Via Michelangelo Schipa 9, 80122 Napoli
Tel: 081 2547275; Fax: 081 2547275

biomolcrispi@aslna1.napoli.it; nicola.pepe@aslna1.napoli.it

- Dipartimento Assistenziale di Medicina di Laboratorio, CEINGE Biotecnologie Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Via Pansini 5 Ed. 19, 80131 Napoli
Tel: 081 7464966; Fax: 081 7463650

salvator@unina.it; calcagno@ceinge.unina.it

- Centro di Genetica Medica e Prevenzione della Talassemia, Laboratorio di Genetica Medica, Presidio Ospedaliero di Ozieri - ASL 1, Via Cappuccini, 07014 Ozieri (SS)
Tel: 079 770149; Fax: 079 770149

- Centro di Riferimento Regionale Malattie Rare, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
Tel: 049 8211430; Fax: 049 8213502

f.zacchello@pediatria.unipd.it; scarpa@pediatria.unipd.it

- Laboratorio "Arcella Analisi Mediche" S.r.L., Via Tiziano Aspetti 106, 35133 Padova
Tel: 049 600155; Fax: 049 600469

arcellacito@email.it; arcella@libero.it

- HI-TECH High Technology in Biology and Medicine S.r.L., Borgo del Parmigiano 5, 43100 Parma
Tel: 0521 200073; Fax: 0521 200073

- Dipartimento di Medicina 1, U.O.S. di Genetica Molecolare e Citogenetica, Ospedale Maggiore, Via Gramsci 14, 43100 Parma
Tel: 0521 033058; Fax: 0521 293294

tauomaria.neri@unipr.it; psebastio@ao.pr.it

- Dipartimento di Scienze Ginecologiche Ostetriche e Pediatriche, Laboratorio di Genetica Molecolare, Università degli Studi di Perugia - Policlinico Monteluca, Via Brunamonti 51, 06122 Perugia
Tel: 075 5731350; Fax: 075 5783224

furbetta@unipg.it

- Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, U.O. di Citogenetica e Genetica Molecolare, Ospedale Santa Chiara, Via Roma 55, 56100 Pisa
Tel: 050 992644; Fax: 050 992103

psimi@med.unipi.it

- Dipartimento di medicina di laboratorio, Laboratorio di Citogenetica e Genetica Molecolare, Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, Via Montereale 24, 33170 Pordenone
Tel: 0434 399527; Fax: 0434 399970

daniele.cauffin@aopn.fvg.it; gianfranco.gaspardo@aopn.fvg.it

- Servizio di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera BMM, Via Melacrino, 89100 Reggio Calabria

Tel: 0965 397274; Fax: 0965 397350

genrc@tiscali.it; corradamammi@tiscali.it

- Dipartimento di Patologia Clinica, Laboratorio di Genetica, Arcispedale Santa Maria Nuova, Viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia

Tel: 0522 296048; Fax: 0522 295894

croci.gianfranco@asmn.re.it; franchi.fabrizia@asmn.re.it; marinelli.maria@asmn.re.it

- Università La Sapienza di Roma, Laboratorio di Genetica Medica - Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Circonvallazione Gianicolense 87, 00152 Roma

Tel: 06 58704622; Fax: 06 58704647

paola.gramatico@uniroma1.it

- Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Reparto di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata, Viale Oxford 81, 00133 Roma

Tel: 06 20900665; Fax: 06 20900669

novelli@med.uniroma2.it; mario.bengala@ptvonline.it

- BIOS S.p.A., Via Domenico Chelini 39, 00197 Roma

Tel: 06 80964227; Fax: 06 8084378

geneticamedica@grupprobios.net; bios.genetica@tiscalinet.it

- Laboratorio Centrale C.R.I., Croce Rossa Italiana, Via B. Ramazzini 15, 00152 Roma

Tel: 06 6535008; Fax: 06 6532983

i.delaroche@tin.it; laboratorio.lc@tin.it

- Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio, Servizio di Genetica Medica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia - A.O. S. Andrea, Via di Grottarossa 1035, 00189 Roma

Tel: 06 80345262; Fax: 06 80345258

luciana.chessa@uniroma1.it; lucianachessa@ospedalesantandrea.it; patrizia.lulli@uniroma1.it

- Laboratorio di Citogenetica e Genetica Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma

Tel: 06 68592320; Fax: 06 68592167

angioni@opbg.net; nietalombardo@katamail.com; roberti@opbg.net

- Laboratorio di Biologia Molecolare e Citogenetica, Istituto CSS-Mendel, Viale Regina Margherita 261, 00198 Roma

Tel: 06 44160503; Fax: 06 44160548

dellapiccola@css-mendel.it; i.torrente@css-mendel.it; r.mingarelli@css-mendel.it

- Laboratorio di Citogenetica e Genetica Molecolare, Istituto di Diagnostica Clinica Proda, Via D.G.M. Russolillo 63, 00138 Roma
Tel: 06 88522772; Fax: 06 88524574
g.sabbadini@istitutoproda.it
- Laboratorio Genetica Medica Artemisia, Viale Liegi 45, 00198 Roma
Tel: 06 8505805; Fax: 06 8505815
genetica.medica@artemisia.it
- Laboratorio Genoma, Via Po 102, 00198 Roma
Tel: 06 85358425; Fax: 06 85344693
fiorentino@laboratoriogenoma.it
- Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e Biologia Molecolare, Policlinico Umberto I, Viale del Policlinico Umberto I 155, 00161 Roma
Tel: 06 49918283; Fax: 06 49918278
italo.antonozzi@uniroma1.it
- Biologia Molecolare, Machiavelli Medical House S.r.L., USI S.p.A., Via Machiavelli 22, 00185 Roma
Tel: 06 328683306; Fax: 06 77203798
antonio.barbaro@usi.it
- Sezione di Citogenetica e Genetica Molecolare, Laboratorio di Analisi Cliniche, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Via Manzoni 56, 20089 Rozzano (MI)
Tel: 02 82244721; Fax: 02 82244790
daniela.BETTIO@humanitas.it
- Servizio di genetica medica, Laboratorio di Biologia Molecolare e Citogenetica, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Viale Cappuccini 1, 71013 San Giovanni Rotondo (FG)
Tel: 0882 416288; Fax: 0882 411616
zelante@operapadrepio.it
- Servizio di Genetica Molecolare e Citogenetica, San Raffaele "Cittadella della Carità", P.le Cittadella della Carità - Q.re Paolo VI°, 74100 Taranto
Tel: 099 4732113; Fax: 099 4732250
laboratorio_genetica@libero.it

- Laboratorio "Arcella" di Analisi Mediche 2 Biolab, Via Firenze 2, 35030 Tencarola di Selvazzano (PD)
Tel: 049 624566; Fax: 049 8687322
biolabsrl@libero.it
- Dipartimento di Genetica, Biologia e Biochimica, Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Via Santena 19, 10126 Torino
Tel: 011 6334480; Fax: 011 6335181
nicola.mignone@unito.it; carduino@molinette.torino.it
- Dipartimento di Patologia Clinica, Laboratorio di Genetica Molecolare, Azienda Sanitaria Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - Università di Torino, Piazza Polonia 94, 10126 Torino
Tel: 011 3135580; Fax: 011 3135040
genetica@oirmsantanna.piemonte.it; cristinadeleo@hotmail.it; sbaiz@tim.it
- PROMEA S.p.A. Procreazione Medica Assistita, Via Menabrea 14, 10126 Torino
Tel: 011 6640807; Fax: 011 6640843
gianfranco.vogliano@virgilio.it; antonella.marongiu@promea.net
- S.O.C. di Genetica Medica, Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Burlo Garofolo - Istituto per l'Infanzia
Via dell'Istria 65/1, 34137 Trieste
Tel: 040 3785540; Fax: 040 3785540
morgutti@burlo.trieste.it; pecile@burlo.trieste.it
- Laboratorio di Genetica, Casa di Cura "Città di Udine", Viale Venezia 410, 33100 Udine
Tel: 0432 239294; Fax: 0432 232081
posta@casadicuracittadiudine.it
- Dipartimento di Patologia Clinica, Laboratorio di Citogenetica Medica, A.O.U. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Viale Borri 57, 21100 Varese
Tel: 0332 393007; Fax: 0332 260517
rosario.casalone@ospedale.varese.it
- U.O. di Citogenetica e Citometria, Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologiche, Ospedale Civile S.S. Giovanni e Paolo, 6777 Sestiere Castello, 30122 Venezia
Tel: 041 5294111; Fax: 041 5294717
ocve.labcitog@ulss12.ve.it

- Sezione di Chimica e Microscopia Clinica, Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Azienda Ospedaliera Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", Largo L. Scuro 10, 37134 Verona
Tel: 045 8074266; Fax: 045 8201889
pietro.solero@mail.azosp.vr.it; giovanna.dematteis@azosp.vr.it
- Centro Regionale Fibrosi Cistica, Laboratorio di Patologia Molecolare, Azienda Ospedaliera di Verona, Piazzale Stefani 1, 37126 Verona
Tel: 045 8072962; Fax: 045 8072840
abonizzato@inwind.it; giulio.cabrini@azosp.vr.it; cristina.dechechi@azosp.vr.it
- Dipartimento Materno Infantile e di Biologia-Genetica, Sezione di Biologia e Genetica, Università degli Studi di Verona, Strada le Grazie 8, 37134 Verona
Tel: 045 8027180; Fax: 045 8027180
pierfrancesco.pignatti@univr.it; cristina.bombieri@univr.it
- Progetto GeneUnit, Servizio Immunotrasfusionale e di Genetica Umana, ULSS 6 "Vicenza", Via Rodolfi 37, 36100 Vivenza
Tel: 0444 993785; Fax: 0444 920936
geneticaumanavicenza@libero.it

Associazioni di pazienti:

- Lega Italiana Fibrosi Cistica - ONLUS
Via San Vittore 39, 20123 Milano
Tel: 02 48011219; Fax: 02 48193369
mq.quadri@fibrosicistica.it
www.fibrosicistica.it
- UNIAMO : Federazione Italiana Malattie Rare - ONLUS
San Marco 4781, 30124 Venezia
Tel: 041 2410886; Fax: 041 2410886
segreteria@uniamo.org
www.uniamo.org
- PRANARCEM : Privata Associazione Nazionale per la Ricerca di Cure Efficaci contro la Mucoviscidosi - ONLUS
Via del Casaletto 527 , 00151 Roma
Tel: 06 6536518; Fax: 06 65745024
info@pranarcem.it

www.pranarcem.it

- ALFC : Associazione Laziale Fibrosi Cistica
Via Lago di Paola 4, 00010 Villa Adriana (RM)
Tel: 0774 381216; Fax: 0774 381216

info@fibrosicisticalazio.it

www.fibrosicisticalazio.it

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

1-2007

Referenze bibliografiche:

- Colombo C, Battezzati PM, Strazzabosco M, Podda M. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. Semin Liver Dis 1998; 18: 227-35
- Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43 Suppl 1:S49-S55

RENE POLICISTICO AUTOSOMICO DOMINANTE (ADPKD)

Codice ICD9-CM: 751.6

Codice RNG: RN0230

Codice OMIM: 173900

Categoria: malattie disembrigenetiche

Key words: cisti epatiche, malformazione della lamina duttale, insufficienza renale

Malattia

Definizione: malattia ereditaria caratterizzata dalla diffusa presenza di macrocisti a livello renale, epatico ed anche pancreatico, molto più voluminose di quelle della variante autosomica recessiva di rene policistico. Le principali complicanze sono rappresentate dall'insufficienza renale e dalle complicanze legate alla progressiva crescita della cisti, che può portare a effetto massa, rottura, infezioni ed emorragie delle stesse; si associa spesso ad aneurisma cerebrale (20% dei casi) ed ad anomalie delle valvole cardiache.

Eziopatogenesi: le alterazioni parenchimali a livello epatico sono caratterizzate da microamartomi e cisti biliari che però, a differenza della fibrosi epatica congenita e della variante autosomica recessiva di rene policistico, non sono accompagnati da una rilevante reazione fibrotica; sono comunque riconducibili ad una malformazione della lamina duttale; la progressiva crescita delle cisti a livello epatico è correlata con un'aberrante espressione di fattori angiogenetici sull'epitelio biliare

- mutazioni genetiche 85-90% *PKD1* (locus 16p13.3-p13.12) che codifica per la policistina 1 (PC1), 10-15% *PKD2* (locus 4q21-q23) che codifica per la policistina 2 (PC2); PC1 e PC2 sono proteine espresse sulle ciglia primarie delle cellule epiteliali dei dotti biliari e renali, dove regolano la differenziazione cellulare
- ereditarietà autosomica dominante

Diagnosi: è essenzialmente radiologica, suggerita dalla simultanea presenza di cisti voluminose a livello epatico e renale (mediante ecografia e/o TC); la MRCP può essere utile per la diagnosi differenziale con la malattia di Caroli, in quanto nell'ADPKD le cisti non comunicano con l'albero biliare

Trattamento: controllo dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza renale; il **trapianto combinato di fegato e rene** può essere indicato nei casi più gravi

Sinonimi:

Epidemiologia: 1/400-1.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- ASL 6 Vicenza – Pediatria, VI
- ASL 9 Treviso – Pediatria, TV
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Ospedale "San Giovanni di Dio", SS
- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale "San Francesco", NU
- Ospedale Civile "Paolo Dettori", SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Civile "Nostra Signora di Bonaria", CA
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- Azienda Ospedaliera Meyer - UO Genetica, FI
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Centro Regionale Trapianti, Presidio Ospedaliero Binaghi, ULS 8, Cagliari
Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare, Università degli Studi di Ferrara, Via Luigi Borsari 46, Ferrara
0532-291430
sen@unife.it
- Dipartimento di Biologia Molecolare e Genomica Funzionale, Dulbecco Telethon Institute (DTI), Istituto Scientifico San Raffaele, Milano
02-26431
aboletta@dti.telethon.it

- Istituto Sezione di Biologia e Genetica - Dipartimento Materno Infantile, Università degli Studi di Verona, Strada le Grazie 8, 37134 Verona
045-584602; 045-8027180
aturco@borgoroma.univr.it; pignatti@medgen.univr.it
- Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, 31100 Treviso.
0422-322446/322447
lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Reparto di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico Tor Vergata – Via di Tor Vergata 135 – 00133, Roma
06-72596080; 06-20427313
novelli@med.uniroma2.it
- Laboratorio di Biologia Molecolare e Citogenetica, Istituto CSS–Mendel, Viale Regina Margherita 261, Roma
06-44160503
geneticamolecolare@css-mendel.it
- UOC di Genetica Medica – Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biologia Molecolare, Policlinico Le scotte, Viale Bracci 2, 53100 Siena
0577-233303/233334/233325
geneticamed@unisi.it
- Laboratorio di Genetica Medica, Artemisia – Roma
- Laboratorio di Biologia Molecolare e Citogenetica, Poliambulatorio “Giovanni Paolo II”, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Viale dei Cappuccini, 71013 San Giovanni Rotondo (FG)
0882-416291/416288; 0882-411616
genetcss@fg.nettuno.it
- Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino - S. C. D. U. Genetica Medica, Via Santena 19, 10126 Torino
011-6336771; 011-6335181
genetica_medica@molinete.piemonte.it
- Università degli Studi di Verona - Istituto Sezione di Biologia e Genetica - Dipartimento Materno Infantile, Strada le Grazie 8, 37134 Verona

- 045-584602; 045-8027180
aturco@borgoroma.univr.it; pignatti@medgen.univr.it

Associazioni di pazienti:

AIRP Associazione Italiana Rene Policistico ONLUS
Via Lampedusa 11/A, 20141 Milano
Tel: 02-27000355
info@renepolicistico.it
<http://www.renepolicistico.it/>

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Wilson PD. Polycystic kidney disease. N Engl J Med 2004; 350:151-164
- Torres VE, Harris PC. Mechanisms of Disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:40-55

FEGATO POLICISTICO AUTOSOMICO DOMINANTE (ADPLD)

Codice ICD9-CM: 751.62

Codice RNG: RN0230

Codice OMIM: 174050

Categoria: malattie disembrigenetiche

Key words: cisti epatiche, malformazione della lamina duttale

Malattia

Definizione: malattia ereditaria caratterizzata dalla formazione di multiple cisti esclusivamente localizzate al fegato, che possono raggiungere dimensioni anche molto voluminose e quindi causare effetto massa e colangiti ricorrenti

Eziopatogenesi: le alterazioni parenchimali a livello epatico sono caratterizzate da microamartomi e cisti biliari in assenza di significativa reazione fibrotica portale, riconducibili ad una malformazione della lamina duttale

- mutazioni genetiche *PRKCSH* (locus genico 6p21.1-p12) che codifica per la epatocistina, proteina localizzata sulle ciglia primarie dei colangiociti; *SEC63* che codifica per una proteina di membrana implicata nel trasporto intracellulare, all'interno del reticolo endoplasmico
- ereditarietà autosomica dominante

Diagnosi: è essenzialmente radiologica, suggerita dalla presenza di cisti multiple (10-20) di varia grandezza, ma alcune voluminose, a livello esclusivamente epatico senza concomitante interessamento renale (mediante ecografia e/o TC)

Trattamento: **terapia antibiotica** nelle complicanze colangitiche; **trapianto di fegato** nei casi con grave effetto massa

Sinonimi:

Epidemiologia: non nota (casi sporadici)

Centri di riferimento da delibera regionale

- ASL 6 Vicenza – Pediatria, VI
- ASL 9 Treviso – Pediatria, TV
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Ospedale "San Giovanni di Dio", SS
- P.O. di Sassari, SS

- Ospedale "San Francesco", NU
- Ospedale Civile "Paolo Dettori", SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Civile "Nostra Signora di Bonaria", CA
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- Azienda Ospedaliera Meyer - UO Genetica, FI
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- non noti

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- non noti

Associazioni di pazienti

non note

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Drenth JP, Tahvanainen E, te Morsche RH, Tahvanainen P, Kääriäinen H, Höckerstedt K, van de Kamp JM, Breuning MH, Jansen JB. Abnormal hepatocystin caused by truncating PRKCSH mutations leads to autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 2004;39:924-931

- Waanders E, te Morsche RH, de Man RA, Jansen JB, Drenth JP. Extensive mutational analysis of PRKCSH and SEC63 broadens the spectrum of polycystic liver disease Hum Mutat 2006;27:830

RENE POLICISTICO AUTOSOMICO RECESSIVO (ARPKD)

Codice ICD9-CM: 751.6

Codice RNG: RP0070

Codice OMIM: 263200

Categoria: malattie disembrigenetiche

Key words: cisti epatiche, malformazione della lamina duttale, fibrosi portale

Malattia

Definizione: malattia ereditaria che colpisce fegato (microamartomi e cisti biliari) e rene (cisti multiple, fibrosi interstiziale e glomerulosclerosi); le complicanze sono rappresentate a livello epatico da colangiti ricorrenti e ipertensione portale, mentre a livello renale da ipertensione arteriosa, pielonefriti ricorrenti e insufficienza renale, che costituisce la complicanza più frequente.

Eziopatogenesi: le alterazioni parenchimali a livello epatico sono analoghe a quelle osservate nella fibrosi epatica congenita, sono caratterizzate da microamartomi e cisti biliari circondati da una ricca reazione fibrotica, e sono riconducibili ad una malformazione della lamina duttale

- mutazioni genetiche *PKHD1*, mappato sul braccio corto del cromosoma 6 (6p21.1-p12), codifica per la fibrocistina, proteina espressa dalle ciglia primarie delle cellule epiteliali dei dotti biliari e renali, dove regola la differenziazione cellulare
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: è suggerita dalla simultanea presenza di cisti a livello epatico e renale (mediante ecografia e/o TC), ma richiede la biopsia epatica, in cui si osservano microamartomi e cisti biliari in un contesto di marcata fibrosi portale; a livello renale l'ecografia evidenzia reni ingranditi, iperecogeni, spesso con piccole cisti

Trattamento: controllo dell'ipertensione portale e dell'attività colangitica; il trapianto combinato di fegato e rene può essere indicato nei casi più gravi.

Sinonimi:

Epidemiologia: 1/20-40.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale Civile Maggiore - Chirurgia Generale II, VR
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale "San Giovanni di Dio", SS
- Ospedale Microcitemico, CA

- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, MI
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Azienda Ospedaliera Meyer - Serv. Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, FI
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso
0422-322446/322447
lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Reparto di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico Tor Vergata – Via di Tor Vergata 135 – 00133, Roma
06-72596080; 06-20427313
novelli@med.uniroma2.it
- Laboratorio di Biologia Molecolare e Citogenetica, Istituto CSS–Mendel, Viale Regina Margherita 261, Roma
06-44160503
geneticamolecolare@css-mendel.it
- UOC di Genetica Medica – Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biologia Molecolare, Policlinico Le scotte, Viale Bracci 2, 53100 Siena
0577-233303/233334/233325
geneticamed@unisi.it
- Laboratorio di Genetica Medica, Artemisia – Roma
- Laboratorio di Biologia Molecolare e Citogenetica, Poliambulatorio “Giovanni Paolo II”, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Viale dei Cappuccini, 71013 San Giovanni Rotondo (FG)

0882-416291/416288; 0882-411616

genetcss@fg.nettuno.it

- Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino - S. C. D. U. Genetica Medica, Via Santena 19, 10126 Torino

011-6336771; 011-6335181

genetica_medica@molinette.piemonte.it

- Università degli Studi di Verona - Istituto Sezione di Biologia e Genetica - Dipartimento Materno Infantile, Strada le Grazie 8, 37134 Verona

045-584602; 045-8027180

aturco@borgoroma.univr.it; pignatti@medgen.univr.it

Associazioni di pazienti

AIRP Associazione Italiana Rene Policistico ONLUS

Via Lampedusa 11/A, 20141 Milano

Tel: 02/27000355

info@renepolicistico.it

<http://www.renepolicistico.it/>

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Wilson PD. Polycystic kidney disease. N Engl J Med 2004; 350:151-164
- Torres VE, Harris PC. Mechanisms of Disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:40-55

FIBROSI EPATICA CONGENITA

Codice ICD9-CM: 751.6

Codice RNG: RP0070

Codice OMIM: 263200

Categoria: malattie disembrigenetiche

Key words: colestasi, fibrosi portale, cisti renali

Malattia

Definizione: patologia malformativa dell'epitelio biliare caratterizzata dalla presenza di microamartomi biliari accompagnati da ricco stroma fibrotico portale; l'interessamento epatico può complicarsi con ipertensione portale, colangiti ricorrenti e più raramente colangiocarcinoma; la colangiopatia si associa spesso (75% dei casi) a patologie dell'epitelio renale quali la nefronoftisi o il rene policistico (variante autosomica recessiva) e più raramente a sindromi neurologiche tipo Ivemark, Joubert o Bardet-Biedl.

Eziopatogenesi: le alterazioni parenchimali a livello epatico sono caratterizzate da microamartomi biliari circondati da ricca reazione fibrotica, che sono riconducibili ad una malformazione della lamina duttale

- mutazioni genetiche sporadicamente sono stati identificati difetti dei genetici di *MPI* e *PKHD* che codificano rispettivamente per la fosfomannosoisomerasi, enzima coinvolto nei processi di glicosilazione, e per la fibrocistina, proteina espressa dalle ciglia primarie dei colangiociti, dove regola la differenziazione cellulare
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: è basata sulla biopsia epatica, indotta da alterazioni biochimiche in senso colestatico ma con funzionalità epatica conservata, con relativo reperto istopatologico di microamartomi biliari e marcata fibrosi portale

Trattamento: controllo dell'ipertensione portale; il trapianto di fegato può essere indicato nei casi più gravi.

Sinonimi:

Epidemiologia: non nota

Centri di riferimento da delibera regionale

- Ospedale Civile Maggiore - Chirurgia Generale II, VR
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- P.O. di Sassari, SS

- Ospedale "San Giovanni di Dio", SS
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, MI
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Azienda Ospedaliera Meyer - Serv. Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, FI
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

non noti

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

non noti

Associazioni di pazienti:

non note

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Freeze HH. Congenital disorders of glycosylation and the pediatric liver. Semin Liver Dis 2001;21:501-515
- Harris PC, Rossetti S. Molecular genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease. Mol Genet Metab 2004;81:75-85

MALATTIA DI CAROLI

Codice ICD9-CM: 576.8

Codice RNG: RN0220

Codice OMIM: 600643

Categoria: malattie disembrigenetiche

Key words: cisti epatiche, malformazione della lamina duttale, fibrosi portale

Malattia

Definizione: colangiopatia congenita di origine genetica caratterizzata da multiple dilatazioni sacciformi dei dotti biliari intraepatici che tendono a formare calcoli e a sviluppare colangiti acute ricorrenti con ascessi epatici e fibrosi con ipertensione portale. Possibile la degenerazione a colangiocarcinoma (7%). L'associazione con fibrosi portale e rene policistico autosomico recessivo configura la sindrome di Caroli.

Eziopatogenesi: anomalo sviluppo pre-natale dei dotti biliari intraepatici causato da una malformazione della lamina duttale

- mutazioni genetiche PKHD1 che codifica per la fibrocistina, una proteina di membrana localizzata nelle ciglia dei colangiociti
- ereditarietà autosomica recessiva con penetranza ed espressività variabili

Diagnosi: è principalmente radiologica e si basa sulla dimostrazione delle dilatazioni sacciformi dell'epitelio biliare che comunicano con i dotti biliari intraepatici mediante **ERCP** o **MRCP**.

Trattamento: **UDCA** utile anche per prevenire la formazione dei calcoli; **epatectomia** se malattia confinata ad un solo lobo; **trapianto di fegato** se elevata attività colangitica e/o grave ipertensione portale

Sinonimi:

Dilatazione congenita dei dotti biliari intraepatici

Epidemiologia: non nota

•Centri di riferimento da delibera regionale

- ASL 6 Vicenza – Pediatria, VI
- ASL 9 Treviso – Pediatria, TV
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "SS. Trinità", CA

- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, MI
- Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Malattie Infettive, TA
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Pediatria I Sezione Gastroenterologia, PI
- Azienda Ospedaliera Meyer - Serv. Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, FI
- Azienda Ospedaliera Careggi - Clinica Medica Generale ed Epatologia, FI
- Ospedali Riuniti di Siena - UO Gastroenterologia, SI
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso.
0422-322446/322447
lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

nessuno

Associazioni di pazienti

nessuna

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Kerkar N, Norton K, Suchy FJ. The hepatic fibrocystic diseases. *Clin Liver Dis* 2006; 10:55-71.

SINDROME DI JEUNE

Codice ICD9-CM: 756.4

Codice RNG: RNG050

Codice OMIM: 208500

Categoria: malattie disembrigenetiche

Key words: colestasi, cisti epatiche, malformazione della lamina duttale

Malattia

Definizione: patologia congenita ad esito spesso fatale nel periodo neonatale; si caratterizza per lo sviluppo di cisti pancreatiche ed epatiche, con colestasi e marcata fibrosi portale, in presenza di un coinvolgimento specifico e prevalente a carico di torace, arti e ali iliache, con nanismo, ridotto sviluppo di gabbia toracica (con coste corte e orizzontalizzate) ed arti, ridotta capacità polmonare, degenerazione della retina; a livello renale interessamento tubulointerstiziale con displasia policistica.

Eziopatogenesi: a livello epatico vi è disgenesia dell'epitelio biliare causato da una malformazione della lamina duttale associata ad una cospicua reazione fibrotica

- mutazioni genetiche il difetto genetico è tuttora sconosciuto, ma di recente è stato identificato un locus genico responsabile a livello di 15q13
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: è esclusivamente clinica; è possibile una diagnosi ecografica prenatale nei casi con maggiore espressione fenotipica. Importanti sono i segni radiologici, rappresentati dall'aspetto morfologico particolare di coste e pelvi, che mostra tetto orizzontale dell'acetabolo e aspetto a tridente formato da una protrusione mediana e 2 speroni laterali.

Trattamento: solo sintomatico e di supporto; la principale causa di morte è rappresentata dall'ipoplasia polmonare condizionata dalla grave anomalia della gabbia toracica.

Sinonimi:

Distrofia toracica asfissiante del neonato, Distrofia toraco-pelvica-falangea

Epidemiologia: 1/100-130.000

•Centri di riferimento da delibera regionale

- ASL 6 Vicenza – Pediatria, VI
- I.R.C.C.S. Burlo Garofalo - Istituto per l'Infanzia - Dipartimento di Pediatria - Centro per le Malattie Metaboliche, TS ASL 9 Treviso – Pediatria, TV
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD

- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- I.R.C.C.S. Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, MI
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Sede di Palidoro - U.O. Oculistica, RM
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Malattie Infettive, TA
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - U.O di Pediatria I e Raggrup. UU. OO. Scienze Neurologiche, BA
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, PR
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

non noti

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

non noti

Associazioni di pazienti:

Gruppo di Supporto ed Informazione sulla Sindrome di Jeune

Via Michele Coppino 116/12, 10147 Torino

011-2167879

luca.zmb@email.it

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Morgan NV, Bacchelli C, Gissen P, Morton J, Ferrero GB, Silengo M, Labrune P, Casteels I, Hall C, Cox P, Kelly DA, Trembath RC, Scambler PJ, Maher ER, Goodman FR, Johnson CA. A

locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD, maps to chromosome 15q13. J Med Genet
2003;40:431-435

SINDROME DI MECKEL

Codice ICD9-CM: 759.89

Codice RNG: RN0980

Codice OMIM: 249000

Categoria: malattie disembrigenetiche

Key words: colestasi, cisti epatiche, malformazione della lamina duttale

Malattia

Definizione: sindrome malformativa caratterizzata dalla variabile associazione di disgenesia dell'epitelio biliare e renale di tipo fibropolicistico con nefromegalia, microencefalia a fronte sfuggente, encefalocele occipitale e polidattilia post-assiale.

Eziopatogenesi: le alterazioni parenchimali di fegato e rene sono caratterizzate da fibrosi e dilatazione cistica degli epiteli duttali, che a livello epatico è riconducibile ad una malformazione della lamina duttale

- mutazioni genetiche il difetto genetico è poco noto, ma sono stati identificati diversi loci genici mappati sui cromosomi 11q13, 8q24 e 17q21-24; recentemente è stato identificato un gene precedentemente non caratterizzato, l'*MKS3*, filogeneticamente conservato, espresso a moderati livelli durante lo sviluppo fetale di encefalo, fegato e rene, che codifica una proteina recettoriale di 995-aminoacidi chiamata mekelina
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: è esclusivamente clinica, basata sull'associazione delle alterazioni epatiche e renali con le descritte anomalie neurologiche

Trattamento: solo sintomatico e di supporto; la morte sopraggiunge solitamente nel periodo perinatale a causa di gravi malformazioni a carico del sistema nervoso centrale.

Sinonimi:

Disencefalia splancno-cistica, Sindrome di Meckel-Gruber

Epidemiologia: 1/13-140.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- ASL 6 Vicenza - Pediatria, VI
- ASL 9 Treviso – Pediatria, TV
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Malattie Infettive, TA

- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- Azienda Policlinico Agostino Gemelli - Istituto di Clinica Pediatrica - Servizio di Epidemiologia e Clinica dei difetti congeniti, RM
- Azienda Ospedaliera Meyer - UO Genetica, FI
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

non noti

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

non noti

Associazioni di pazienti

non note

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Alexiev BA, Lin X, Sun CC, Brenner DS. Meckel-Gruber syndrome: pathologic manifestations, minimal diagnostic criteria, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1236-1238
- Opitz JM, Schultka R, Göbbel L. Meckel on developmental pathology.. Am J Med Genet A 2006;140:115-128
- Smith UM, Consugar M, Tee LJ, McKee BM, Maina EN, Whelan S, Morgan NV, Goranson E, Gissen P, Lilliquist S, Aligianis IA, Ward CJ, Pasha S, Punyashthiti R, Malik Sharif S, Batman PA, Bennett CP, Woods CG, McKeown C, Bucourt M, Miller CA, Cox P, Algazali L, Trembath RC, Torres VE, Attie-Bitach T, Kelly DA, Maher ER, Gattone VH 2nd, Harris PC,

Johnson CA. The transmembrane protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel-Gruber syndrome and the wpk rat.. Nat Genet 2006;38:191-196

ATRESIA DELLE VIE BILIARI

Codice ICD9-CM: 751.61

Codice RNG: RN0210

Codice OMIM: 210500

Categoria: malattie disembrigenetiche

Key words: colestasi, cirrosi biliare secondaria, malformazione della lamina duttale

Malattia

Definizione: malattia di origine idiopatica che si manifesta nel periodo perinatale ed è caratterizzata da un progressivo processo fibro-obliterativo che colpisce le vie biliari nel primo trimestre di vita, e che evolve verso la cirrosi biliare secondaria con splenomegalia ed ipertensione portale. Seppur rara come malattia, rappresenta la principale indicazione al trapianto di fegato nell'età pediatrica (> 50%). Sono state descritte due forme di malattia: la forma **embrionica o fetale** (meno frequente, 10-20%) si manifesta con una precoce colestasi neonatale, senza intervallo libero da ittero tra la fine dell'ittero fisiologico del neonato e la comparsa della colestasi; tale forma di atresia biliare è spesso associata (10-20%) a malformazioni congenite, tra cui la sequenza di lateralità (polisplenia, difetti cardiovascolari, asplenia, situs viscerum inversus, malrotazione intestinale, e malformazioni vascolari della vena porta e delle arterie epatiche). La forma **perinatale** (80-90%) si manifesta al 1-2° mese (natalità a termine, con peso normale alla nascita) con colestasi ingravescente e ittero, e mostra una rapida evoluzione verso la cirrosi biliare.

Eziopatogenesi: ignota. Si ritiene che una serie di insulti pre- o peri-natali a carico dell'albero biliare culminino in una completa obliterazione del lume dei dotti biliari extraepatici per poi coinvolgere anche il distretto intraepatico, con progressiva evoluzione fibro-obliterativa. L'etiologia è variabile a seconda della forma: quella **embrionica** rappresenta quella veramente malformativa ed è correlata con una malformazione della lamina duttale; quella **perinatale** invece sembra riconoscere un'origine post-infettiva (reovirus e rotavirus) e/o immuno-mediata. La breve latenza di insorgenza dopo la nascita suggerisce che l'imaturità del sistema immunitario neonatale e la suscettibilità genetica svolgano entrambi un ruolo cruciale nella patogenesi della malattia.

Diagnosi: principalmente clinica; la visualizzazione radiologica delle vie biliari e la biopsia epatica servono per confermare la diagnosi

Trattamento: strettamente chirurgico basato su uno schema sequenziale: **intervento di Kasai** o porto-enterostomia (resezione della via biliare extraepatica atresica e confezionamento di un'anastomosi bilio-digestiva a livello ilare) nel periodo neonatale, che permette una sopravvivenza prolungata con conservazione del fegato nativo; il **trapianto di fegato** viene proposto nei casi che

evolvono a cirrosi biliare secondaria, ed ha un'ottima percentuale di sopravvivenza, senza evidenza di recidive.

Sinonimi:

atresia dei dotti biliari extraepatici (EHBA)

Epidemiologia: 1/10-15.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- ASL 6 Vicenza – Pediatria, VI
- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - ASL3, GE
- I.R.C.C.S. Burlo Garofalo - Istituto per l'Infanzia - Dipartimento di Pediatria - U.O. di Clinica Pediatrica, TS
- ASL 9 Treviso – Pediatria, TV
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale San Martino, OR
- Ospedale Pediatrico "Fratelli Crobu", CA
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, BG
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Presidio Ospedaliero "Giovanni XXII - Di Triggiano" - U.O. di Chirurgia Pediatrica, BA
- Azienda Ospedaliera "Policlinico OO.RR." - Foggia - U.O. di Neonatologia Ospedaliera, FG
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Malattie Infettive, TA
- Azienda Ospedaliera Meyer - UO Chirurgia Ped., FI
- Azienda Ospedaliera Pisana - UO Pediatria I Sezione Gastroenterologia, PI
- Azienda USL di Cesena, FO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, PR
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- ISMeTT-UPMC, Via Ernesto Tricomi 1, 90127 Palermo

091-2192111

bruno.gridelli@ismett.edu

- Chirurgia III e dei Trapianti, Ospedali Riuniti di Bergamo, Largo Barozzi 1, 24128 Bergamo

035-269385

mcolledan@ospedaliriuniti.bergamo.it; dalberti@ospedaliriuniti.bergamo.it;

gtorre@ospedaliriuniti.bergamo.it

- Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC

Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso

0422-322446/322447

lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

non noti

Associazioni di pazienti

Associazione ARIA-ONLUS, Via Lombardia 2, 26020 Agnadello

(CR)

800-983481

info@assoaria.it

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Sokol RG, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. Semin Liver Dis 2001;21:517-524
- Perlmutter DH, Shepherd RW. Extrahepatic biliary atresia: a disease or a phenotype? Hepatology 2002;35:1297-1304

SINDROME DI ALAGILLE

Codice ICD9-CM: 759.8

Codice RNG: RN1350

Codice OMIM: 118450

Categoria: malattie disembrigenetiche

Key words: colestasi, duttopenia, cardiopatia congenita

Malattia

Definizione: patologia sindromica caratterizzata dalla variabile combinazione di 1) colestasi cronica da vanificazione dei dotti biliari intraepatici, 2) cardiopatia congenita (frequentemente rappresentata dalla tetralogia di Fallot), 3) stenosi periferica dei rami dell'arteria polmonare, 4) vertebre a farfalla, 5) facies caratteristica e 6) embriotoxon posteriore. L'esordio clinico è generalmente caratterizzato da colestasi e tetralogia di Fallot, ma la coesistenza di anomalie vertebrali e oculari va ricercata per confermare la diagnosi.

Eziopatogenesi: progressiva vanificazione di dotti biliari intraepatici regolarmente formati dopo la nascita

- mutazioni genetiche *JAGGED-1* (50-60%) che codifica per un ligando del sistema recettoriale Notch preposto alla regolazione del destino differenziativo di tipi cellulari diversi, tra cui l'epitelio biliare; recente è la descrizione di alterazioni anche a carico di *NOTCH2*.
- ereditarietà autosomica dominante con penetranza ed espressività variabili

Diagnosi: principalmente clinica e si basa sull'associazione dei quadri clinici sopramenzionati.

Trattamento: l'**UDCA** è efficace nel controllo della colestasi, ma va effettuato ad alte dosi (> 20 mg/kg/die); il **trapianto di fegato** viene proposto nel 40% dei casi, generalmente per prurito intrattabile.

Sinonimi:

Sindrome di Alagille-Watson, Displasia arterio-epatica, Ipoplasia sindromica dei dotti biliari intraepatici

Epidemiologia: 1/70.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- ASL 6 Vicenza - Pediatria, VI
- Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico - Pediatria III - ASL3, GE
- ASL 9 Treviso – Pediatria, TV

- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- P.O. di Sassari, SS
- Ospedale Microcitemico, CA
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- IRCCS Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Servizio di Genetica Medica, RM
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - U.O. di Pediatria II, BA
- Azienda Ospedaliera Pisana- UO Pediatria I Sezione Gastroenterologia, PI
- Azienda USL di Cesena, FO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, PR
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Istituto di Ricerca sulle Talassemie ed Anemie Mediterranee CNR, Via Boccaccio 8, 09047 Cagliari 070-540342 pilia@vaxca1.unica.it
- Chirurgia III e dei Trapianti, Ospedali Riuniti di Bergamo, Largo Barozzi 1, 24128 Bergamo. 035-269385
mcolledan@ospedaliriuniti.bergamo.it; dalberti@ospedaliriuniti.bergamo.it;
gtorre@ospedaliriuniti.bergamo.it
- Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova; UOC Gastroenterologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso. 0422-322446/322447
lajos.okolicsanyi@unipd.it; luca.fabris@unipd.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Servizio di Genetica Medica, Centro Regionale Trapianti, Presidio Ospedaliero Binaghi, USL 8 – Cagliari

- Istituto Auxologico Italiano, Dipartimento di Scienze Mediche, Laboratorio Sperimentale di Ricerche Endocrinologiche , Via Zucchi 18, 20095 Cusano Milanino (MI)
02-619112432
lab.persani@auxologico.it
- Laboratorio di Biologia Molecolare e Citogenetica, Istituto CSS–Mendel, Viale Regina Margherita 261, 00198 Roma
06-44160503
dellapiccola@css-mendel.it; a.novelli@css-mendel.it; r.mingarelli@css-mendel.it
- Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica, Università degli Studi di L’Aquila, Via S. Sisto 22/E, 67100 L’Aquila
0862-432881
genmeda@tin.it

Associazioni di pazienti: nessuna

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Spinner NB. Alagille syndrome and the notch signaling pathway: new insights into human development. Gastroenterology 1999;116:1257-1560.
- Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. Semin Liver Dis 2001;21:525-534.

SINDROME DI BUDD-CHIARI

Codice ICD9-CM: 453.0

Codice RNG: RG0110

Codice OMIM: 600880

Categoria: malattie vascolari

Key words: insufficienza epatica, cirrosi epatica, ostruzione venosa epatica

Malattia

Definizione: la sindrome di Budd-Chiari comprende un eterogeneo gruppo di disordini di varia etiologia (disturbi trombofilici, malattie mieloproliferative, emoglobinuria parossitica notturna, malattia di Behcet, carcinomi epatici, renali o surrenali, traumi addominali) che comportano un'ostruzione del ritorno venoso epatico a vari livelli (venule epatiche, vene sovra-epatiche, vena cava inferiore o atrio destro) con relativo aumento della pressione all'interno dei sinusoidi epatici. Clinicamente, si distinguono una forma ad andamento acuto, rapidamente ingravescente con insufficienza epatica ed una forma insidiosa, subclinica, a più lenta evoluzione. La mortalità complessiva a 1 anno raggiunge il 70%.

Eziopatogenesi: l'ostruzione del ritorno venoso epatico è di natura trombotica; a seguito dell'aumentata pressione intrasinusoidale si sviluppa ipertensione portale post-epatica ed ascite refrattaria. Inoltre, come conseguenza della congestione venosa, si verifica la necrosi degli epatociti confinati alla regione centrolobulare, che, se prolungata, può portare alla progressiva fibrosi centrolobulare con evoluzione verso la cirrosi epatica.

Diagnosi: indispensabili le tecniche angiografiche (**angioTC**, **angioRM** o **cateterismo delle vene sovraepatiche**) che confermano il sospetto avanzato dall'ecografia ed, in seconda istanza, dall'eco-doppler dei vasi addominali; nelle forme con interessamento confinato ai piccoli vasi può essere utile la **biopsia epatica** che dimostra caratteristicamente una dilatazione dei sinusoidi.

Trattamento: **terapia anticoagulante** associata a trattamento dell'ascite e delle emorragie digestive; **TIPS**; **trapianto di fegato** in caso di insufficienza epatica grave.

Sinonimi:

Malattia Epatica Veno-Occlusiva, sindrome di Rokitansky

Epidemiologia: non nota

Centri di riferimento da delibera regionale

- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Azienda Ospedaliera di Padova – Reumatologia, PD

- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Med. Interna B, VR
- Ospedale "San Giovanni di Dio", SS
- Ospedale Civile "Paolo Dettori", SS
- Ospedale Santa Barbara, CA
- Azienda Policlinico Agostino Gemelli - Istituto di Ematologia, RM
- Azienda Ospedaliera "S. Filippo Neri" - U.O. di Gastroenterologia, RM
- Ospedale Microcitemico, CA
- Policlinico Universitario, CA
- Azienda Ospedaliera Ospedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, MI
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Azienda Ospedaliera Sacco, MI
- Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" S.Giovanni Rotondo - U.O. di Gastroenterologia, FG
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Chirurgia, TA
- Azienda Ospedaliero Careggi - UO Cardiologia, FI
- Azienda Ospedaliero Careggi - Clinica Medica Generale ed Epatologia, FI
- Azienda Ospedaliero Careggi - UO Gastroenterologia Universitaria, FI
- Azienda UsI Arezzo, AR
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, UO Gastroenterologia, Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
049-8211803
marco.senzolo.1@unipd.it
- Dipartimento di Imaging Diagnostico e Radiologia Interventistica, Università Tor Vergata, Viale Oxford 81, 00133 Roma
06-72596703
simonetti@med.uniroma2.it

- Dipartimento di Scienze Radiologiche, Policlinico Umberto I, Viale Regina Elena 324, 00161 Roma
plinio.rossi@uniroma1.it
- UO Medicina - Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale V. Cervello, Università di Palermo, Via Trabucco 180, 90144 Palermo
A.Mancuso@unipa.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia:

non noti

Associazioni di pazienti:

non note

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. N Engl J Med 2004; 350:578-585
- Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, Condat B, Farges O, Chagneau C, de Ledinghen V, Francoz C, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J, Durand F, Valla D. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. Hepatology 2006; 44:1308-1316

AGENESIA CONGENITA DELLA VENA PORTA

Codice ICD9-CM: 747.49

Codice RNG: non definito

Codice OMIM: non definito

Categoria: malattie disembrigenetiche / vascolari

Key words: insufficienza epatica, encefalopatia epatica, malformazioni cardiache

Malattia

Definizione: malformazione di natura vascolare caratterizzata dall'assenza completa della vena porta, che comporta uno shunt sistemico (sulla vena cava inferiore o sulla vena renale sn) del sangue venoso di provenienza intestinale; generalmente si associa ad altre alterazioni, spesso anch'esse di origine malformativa, ad interessamento principalmente epatico (iperplasia nodulare focale, adenoma e carcinoma epatocellulare, atresia delle vie biliari, cisti del coledoco) e cardiaco (difetti settali sia atriali che ventricolari, pervietà del dotto arterioso e pervietà del forame ovale). Le manifestazioni cliniche sono variabili, e comprendono aumentati livelli serici di transaminasi, ammonio e acidi biliari, insufficienza epatica, ritardo di crescita ed encefalopatia.

Eziopatogenesi: primitiva da difetto strettamente malformativo (che si sviluppa durante le fasi precoci dello sviluppo embrionale) o secondaria da occlusione trombotica perinatale della vena porta extraepatica

Diagnosi: basata sull'evidenza dell'assenza della vascolarizzazione portale ("ilo vuoto") a mezzo di **angiografia**, **angio-TC**, **angio-RM** ed eventualmente anche di **biopsia epatica**

Trattamento: **trapianto di fegato** nei casi più gravi con insufficienza epatica ed encefalopatia

Sinonimi:

assenza congenita della vena porta (CAPV)

Epidemiologia: descritti circa 30 casi

Centri di riferimento da delibera regionale

non noti

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie Speciali, Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
049-8212356/8212357
giuseppe.altavilla@unipd.it

- Dipartimento di Specialità Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Medico-Forensi, Università di Brescia, Viale Europa 11, 25123 Brescia
030-3717494/3717496/3717497
- Chirurgia Pediatrica, Ospedali Riuniti di Bergamo, Largo Barozzi 1, 24128 Bergamo
dalberti@ospedaliriuniti.bergamo.it

Laboratori di diagnosticata avanzata in Italia

non noti

Associazioni di pazienti:

non note

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Shinkai M, Ohhama Y, Nishi T, Yamamoto H, Fujita S, Take H, Adachi M, Tachibana K, Aida N, Kato K, Tanaka Y, Takemiya S. Congenital absence of the portal vein and role of liver transplantation in children. J Pediatr Surg 2001;36:1026-1031

SINDROME DI ZELLWEGER

Codice ICD9-CM: 759.89

Codice RNG: RN1760

Codice OMIM: 214100

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi/malattie disembrionogenetiche

Key words: cisti epatiche, perossisomi, metabolismo acido grassi

Malattia

Definizione: la sindrome di Zellweger (ZS), l'adrenoleucodistrofia neonatale (NALD), e la malattia infantile di Refsum (IRD) sono forme cliniche che spesso si sovrappongono e vengono collettivamente denominate "*peroxisome biogenesis disorders*" (PBDs), in quanto indotte da deficit che colpiscono in varia misura le funzioni perossisomiali; nell'ambito di questo spettro le forme cliniche più severe si hanno nella ZS, mentre quelle meno pronunciate nella IRD. La ZS è una patologia sindromica caratterizzata dall'associazione di disgenesia dell'epitelio biliare e renale con formazione di cisti epatiche e renali, fibrosi epatica e cirrosi, con 1) dismorfismo del cranio e delle ossa facciali (esordio prenatale), 2) ipotonia neonatale grave con areflessia, epilessia e nistagmo, 3) difetti neurosensoriali (cataratta, corioretinite, atrofia ottica, sordità neurosensoriale), 4) ipostaturismo con epifisi punteggiate, criptorchidismo o ipertrofia del clitoride. L'andamento della patologia è di solito fatale ed il decesso sopraggiunge entro i 6 mesi.

Eziopatogenesi: deficit delle funzioni perossisomiali che regolano l'ossidazione degli acidi grassi a lunghissima catena carboniosa (*very long chain fatty acids*, VLCFA), degli acidi carbossilici, dell'acido fitanico, il metabolismo del perossido d'idrogeno, la sintesi dei plasmalogeni e la sintesi parziale degli acidi biliari

- mutazioni genetiche I PBD sono geneticamente eterogenei, in cui sono stati sinora descritti almeno 12 differenti gruppi complementari; il gene più frequentemente colpito è il *PEX1* (circa il 65% dei pazienti con PBD), che codifica una ATP-asi AAA di 143-kDa coinvolta nella biogenesi dei perossisomi.
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: si basa sul dosaggio dei VLCFA che risultano elevati nella maggior parte dei PBD; anche il dosaggio degli acidi organici urinari è importante per la diagnosi. Nell'iter diagnostico sono di supporto le indagini neuroradiologiche e neurofisiologiche. Comune è il reperto di alterazioni degli enzimi epatici.

Trattamento solo sintomatico e di supporto nella ZS.

Sinonimi:

Sindrome cerebro-epato-renale.

Epidemiologia: 1/100.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- ASL 6 Vicenza – Pediatria, VI
- I.R.C.C.S. Burlo Garofalo - Istituto per l'Infanzia - Dipartimento di Pediatria - Centro per le Malattie Metaboliche, TS ASL 9 Treviso – Pediatria, TV
- Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Pediatria, PD
- Ospedale Policlinico "G.B. Rossi" - Clinica Pediatrica, VR
- Azienda Ospedaliera Spedali Civili, BS
- Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, MI
- I.R.C.C.S. Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, MI
- I.R.C.C.S. Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor, MI
- Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Sede di Palidoro - U.O. Oculistica, RM
- Presidio Ospedaliero "SS Annunziata" Taranto - U.O di Malattie Infettive, TA
- Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari - U.O di Pediatria I e Raggrup. UU. OO. Scienze Neurologiche, BA
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, PR
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO

Centri di riferimento per competenza scientifica

- Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, Dip. di Pediatria, Istituto “G. Gaslini”, Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
010-5636582
renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it; cerone@unige.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- U.O. Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico “C. Besta”, Via Celoria 11, 20133 Milano
02-394203
mrimoldi@istituto-besta.it
- Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo, Dip. di Pediatria, Istituto “G. Gaslini”, Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova

010-5636582

renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it; ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it; cerone@unige.it

- Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, U.O. Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma

06-68592275

rizzoc@opbq.net; dionisi@opbq.net

- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Laboratorio Malattie del Metabolismo e Screening Neonatale, Ospedale Regionale per le Microcitemie, ASL 8, Via Jenner, 09134

Cagliari

070-6095656

sdevirgi@mcweb.unica.it; filliu@mcweb.unica.it

- Dipartimento di Pediatria, Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Ospedale Anna Meyer, Via Luca Giordano 13, 50135 Firenze

055-5662409

m.donati@meyer.it; e.pasquini@meyer.it; amelia.morrone@unifi.it

Associazioni di pazienti:

- ABM (Associazione per la Tutela del Bambino con Malattie Metaboliche)

Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)

333-4624040

abm.onlus@virgilio.it

- AILU (Associazione Italiana Leucodistrofie Unite)

Via Don Luigi Sturzo 46, 04023 Formia (LT)

0771-24939

ailu@libero.it

- AISSME (Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie)

Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova

049-9366129

Info@aissme.org

Scheda elaborata da:

Luca FABRIS

Scheda aggiornata a:

12-2006

Referenze bibliografiche:

- Crane DI, Maxwell MA, Paton BC. PEX1 mutations in the Zellweger spectrum of the peroxisome biogenesis disorders. *Hum Mutat* 2005;26:167-175
- Rosewich H, Ohlenbusch A, Gärtner J. Genetic and clinical aspects of Zellweger spectrum patients with PEX1 mutations. *J Med Genet* 2005;42:e58

DIFETTO DI CARNITINA PALMITOIL TRASFERASI 2 (CPT2) FORMA LETALE NEONATALE

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codici OMIM: 608836

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: citopatia mitocondriale; ipoglicemia ipochetotica; epatomegalia

Malattia

Definizione malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA).

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. La carnitina palmitoil transferasi 2, localizzata sulla membrana mitocondriale interna, insieme alla acil-CoA sintetasi e alla carnitina acil carnitina traslocasi governa il trasferimento degli acidi grassi a lunga catena dal citosol alla matrice mitocondriale. Il difetto di CPT 2 è il più frequente errore congenito della ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a lunga catena e ha tre principali e distinte varianti cliniche. La malattia in questa variante è rapidamente letale e si manifesta in periodo neonatale con ipoglicemia, ipotermia e torpore. Clinicamente è presente una epatomegalia e una cardiomegalia con accumulo lipidico in entrambi gli organi. Successivamente si sviluppano una sintomatologia neurologica con convulsioni e iperreflessia ed aritmie cardiache. Alcuni pazienti presentano anche aspetti dismorfici con microcefalia, fronte prominente, nefromegalia e displasia cistica del parenchima cerebrale e renale. Occasionalmente questa condizione può essere sospettata in fase prenatale sulla base della associazione di una cardiomiopatia ipertrofica, di una policistosi renale, di una agenesia del corpo calloso e di una ventricolomegalia con calcificazioni periventricolari.

➤mutazioni geniche Il gene CPT2 è formato da 5 esoni per una estensione approssimativa di 20 kb ed è mappato in 1p32. Una completa assenza della attività dell'enzima CPT2 è una condizione invariabilmente letale. Sono descritte mutazioni missense o di delezioni di paia di basi in omozigosi e in eterozigoti composta.

➤ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: suggestiva la presenza nelle urine di una marcata aciduria dicarbossilica senza chetonuria in associazione a bassi valori plasmatici ed urinari di carnitina libera ed elevazione nel plasma e nelle urine degli acidi grassi a lunga catena e delle acilcarnitine a lunga catena in tutti i tessuti. Eventuale riscontro di acidosi metabolica ed elevazione dei valori sierici di creatin chinasi. La diagnosi è confermata da un basso dosaggio (< 10%) della attività di CPT 2 su fibroblasti e

linfociti. E' possibile proporre una diagnosi prenatale ai genitori che hanno avuto un figlio affetto da una forma grave. La diagnosi potrà essere sospettata sulla base di una ecografia fetale e sul dosaggio delle acilcarnitine sui tessuti fetali e della attività della CPT2 sugli amniociti e sulla ricerca delle mutazioni del gene CPT su tessuto coriale.

Trattamento: non esiste un trattamento efficace. Infusione continua di soluzione glucosata e trattamento di supporto e di terapia intensiva neonatale.

Sinonimi:

Difetto di carnitina palmitoil trasferasi 2 neonatale

Difetto di carnitina palmitoil trasferasi 2 letale

difetto di carnitina palmitoil trasferasi II letale neonatale

Epidemiologia: una ventina di casi descritti

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 "Centro Molise" – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera "San Carlo" di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE

- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it,
cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it

- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656
e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129
e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da: Giuseppe Maggiore

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Hug G, Bove KE, Soukup S. Lethal neonatal multiorgan deficiency of carnitine palmitoyltransferase II. *N Engl J Med.* 1991;325:1862-1864. Hug, G et al. *New Eng. J. Med.* 325: 1862-1864, 1991
- Elpeleg ON, Hammerman C, Saada A, Shaag A, Golzand E, Hochner-Celnikier D, Berger I, Nadjari M. Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Am J Med Genet.* 2001;102:183-7.

DIFETTO DI CARNITINA PALMITOIL TRASFERASI 2 (CPT2; CPTR II) FORMA INFANTILE

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codici OMIM: 600649

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: citopatia mitocondriale; ipoglicemia ipochetotica; epatomegalia

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA).

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. Il difetto di CPT 2 è il più frequente errore congenito della ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a lunga catena. La carnitina palmitoil transferasi 2 è localizzata sulla membrana mitocondriale interna e insieme alla acil-CoA sintetasi e alla carnitina acil carnitina traslocasi governa il trasferimento degli acidi grassi a lunga catena dal citosol alla matrice mitocondriale. La malattia in questa variante si manifesta dopo il periodo neonatale entro i primi due anni di vita con una forma clinica "epato-cardio-muscolare" che si manifesta con episodi di ipoglicemia ipochetotica scatenati dal digiuno, rabdomiolisi, cardiomiopatia e aritmie che possono determinare morte improvvisa.

➤ mutazioni genetiche Il gene CPT2 è formato da 5 esoni per una estensione approssimativa di 20 kb di DNA ed è mappato in 1p32. Sono descritte mutazioni missense o di delezioni di paia di basi in omozigosi e in eterozigoti composta.

➤ ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: suggestiva la presenza di aciduria di carbosilica senza chetonuria, di bassi valori plasmatici ed urinari di carnitina libera, di elevazione nel plasma e nelle urine degli acidi grassi a lunga catena e delle acilcarnitine a lunga catena in tutti i tessuti. La diagnosi è confermata da un basso dosaggio della attività di CPT 2 su fibroblasti e linfociti. E' possibile una diagnosi prenatale su prelievo dei villi coriali o negli amniociti in coltura.

Trattamento: infusione di glucosio per via venosa negli episodi critici. Dieta ipolipidica con elevato apporto calorico ottenuto prevalentemente dai glucidici, supplementata in carnitina e in acidi grassi a media catena con pasti frequenti evitando un digiuno superiore alle 6 ore.

Sinonimi

Difetto di carnitina palmitoil transferasi tipo II epatica

Epidemiologia: meno di cinquanta casi di casi descritti

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ

- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it, cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656
e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche

Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)

Tel: 333 4624040

e-mail: abm.onlus@virgilio.it

- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129
e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da: Giuseppe Maggiore

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Bonnefont JP, Taroni F, Cavadini P, Capanec C, Brivet M, Saudubray JM, Leroux JP, Demaugre F. Molecular analysis of carnitine palmitoyltransferase II deficiency with hepatocardiomyopathy. Am J Hum Genet. 1996;58:971-978.
- Thuillier L, Rostane H, Droin V, Demaugre F, Brivet M, Kadhon N, Prip-Buus C, Gobin S, Saudubray JM, Bonnefont JP. Correlation between genotype, metabolic data, and clinical presentation in carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) deficiency. Hum Mutat. 2003;21:493-501.

DIFETTO DI CARNITINA PALMITOIL TRASFERASI 2 (CPT2; CPTR II) FORMA TARDIVA

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codici OMIM: 255110

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: citopatia mitocondriale; rabdomiolisi da esercizio fisico; ipertermia maligna

Malattia (descrizione dettagliata):

Definizione: il difetto di CPT 2 è il più frequente errore congenito della ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA). Questa variante clinica è a quasi esclusiva compromissione “muscolare” e si manifesta nell’adolescente e nel giovane adulto con episodi ricorrenti di rabdomiolisi scatenati dall’ esercizio fisico protratto, dall’esposizione al freddo, dal digiuno protratto o da una malattia febbrile intercorrente. La sintomatologia tipica è caratterizzata da mialgia, crampi muscolari, mioglobinuria (incostante) e marcato incremento sierico degli enzimi muscolari (>100,000 U/l). Occasionalmente il quadro clinico può essere quello di una pancreatite acuta. Gli episodi acuti possono complicarsi con insufficienza renale o gravi aritmie. Questi pazienti sono a rischio di sviluppare episodi di ipertemia maligna dopo esposizione a farmaci anestetici.

Eziopatogenesi: l’ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. La carnitina palmitoiltransferasi 2 insieme alla acil-CoA sintetasi e alla carnitina acilcarnitina traslocasi governa il trasferimento degli acidi grassi a lunga catena dal citosol alla matrice mitocondriale dove entrano nella catena della beta ossidazione.

➤ereditarietà autosomica recessiva

➤mutazioni geniche sono descritte differenti mutazioni del gene CPT2 di tipo missense, non sense, delezioni di basi sia in omozigosi che in eterozigosi composita.

Diagnosi: suggestiva la presenza di marcata elevazione dei valori sierici di creatin chinasi e alla spettrometria di massa, caratteristica l’elevazione della palmitoil carnitina e della oleil carnitina, mentre le acil carnitine sono nell’ambito dei valori normali. Diagnostica la biopsia muscolare che mostrerà un elevato contenuto tissutale in trigliceridi ed il difetto enzimatico. E’ possibile una diagnosi prenatale su prelievo dei villi coriali o negli amniociti in coltura.

Trattamento: Infusione di glucosio per via venosa negli episodi critici. Dieta ipolipidica con elevato apporto calorico ottenuto prevalentemente dai carboidrati, supplementata in carnitina.

Sinonimi:

- Difetto di carnitina palmitoil transferasi forma miopatica;

- Difetto di carnitina palmitoil transferasi ad esordio in età adulta;
- Difetto di carnitina palmitoil transferasi ad esordio tardivo

Epidemiologia: particolarmente rara, incidenza e prevalenza non note

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT

- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it,
cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656
e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129
e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da: Giuseppe Maggiore

Scheda aggiornata a dicembre 06

Referenze bibliografiche:

- Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. Arch Neurol. 2005;62:37-41.
- Olpin SE, Afifi A, Clark S, Manning NJ, Bonham JR, Dalton A, Leonard JV, Land JM, Andresen BS, Morris AA, Muntoni F, Turnbull D, Pourfarzam M, Rahman S, Pollitt RJ. Mutation and biochemical analysis in carnitine palmitoyltransferase type II (CPT II) deficiency. J Inherit Metab Dis. 2003;26:543-557.

DIFETTO DI CARNITINA PALMITOIL TRASFERASI DI TIPO 1 (CPT1A)

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 600528

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: citopatia mitocondriale; ipoglicemia ipochetotica; pseudo-Reye

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA). Si manifesta generalmente nei primi 2 anni di vita con episodi critici, scatenati dal digiuno, di ipoglicemia ipo/achetotica, ipotonia, iporeflessia, torpore fino al coma ed epatomegalia. Tali episodi sono più frequenti in corso di infezioni intercorrenti. Occasionalmente il quadro clinico è quello di uno pseudo-Reye con elevazione delle transaminasi, moderata iperammoniemia, elevazione degli acidi grassi liberi nel plasma ed epatomegalia steatosica.

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. La carnitina palmitoil transferasi 1 A in congiunzione alla acil-CoA sintetasi e alla carnitina acilcarnitina traslocasi governa il trasferimento degli acidi grassi a lunga catena dal citosol alla matrice mitocondriale. A differenza della CPT2, la CPT1A è localizzata sulla parte esterna della membrana mitocondriale ed esercita un ruolo centrale nel processo di beta ossidazione degli acidi grassi in ragione della sua capacità di essere inibita dal malonil-CoA. A lungo vi è stata incertezza sull'esistenza di 2 distinte proteine mitocondriali con funzione di carnitina palmitoil transferasi in ragione della somiglianza delle caratteristiche fisiche, della massa molecolare e delle proprietà cinetiche dei due enzimi.

➤ mutazioni geniche Il gene CPT1A, mappato in 11q13, è formato da 20 esoni per una estensione approssimativa di 60 kb, ed è responsabile della sintesi epatica di una proteina di 88 kDa. Sono descritte differenti mutazioni di tipo missense, non *sense* e di *splicing* sia in omozigosi e eterozigosi composita. La più frequente mutazione ritrovata è la mutazione missense S133L che produce una proteina con una residua attività enzimatica (circa il 20%), ma fortemente instabile. Alcuni individui eterozigoti per un'unica mutazione del gene CPT2 possono essere moderatamente sintomatici e sviluppare malattie ad esordio tardivo

➤ ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: suggestiva la presenza elevati valori di carnitina libera e dalla presenza di acidosi tubulare renale; non è invece presente aciduria di carbosilica. La diagnosi sarà confermata dal dosaggio della attività CP1 su tessuto e/ dalla ricerca delle più frequenti mutazioni patogenetiche.

Trattamento: supplementazione in acidi grassi a media catena con pasti frequenti evitando un digiuno superiore alle 6 ore. Correzione dell'acidosi tubulare.

Epidemiologia: particolarmente rara, incidenza e prevalenza non note, una ventina di casi descritti

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 "Centro Molise" – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera "San Carlo" di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT

- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it,
cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656
e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129
e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Bougnères PF, Saudubray JM, Marsac C, Bernard O, Odièvre M, Girard J. Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency. *J Pediatr.* 1981;98:742-746.
- Olpin SE, Allen J, Bonham JR, Clark S, Clayton PT, Calvin J, Downing M, Ives K, Jones S, Manning NJ, Pollitt RJ, Standing SJ, Tanner MS. Features of carnitine palmitoyltransferase type I deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2001;24:35-42.

DEFICIT DI CARNITINA/ACILCARNITINA

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 212138

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: citopatia mitocondriale; ipoglicemia ipochetotica; epatomegalia

Malattia (descrizione dettagliata):

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione degli acidi grassi. Eventuale esordio neonatale, rapidamente fatale, con ipoglicemia, iperammoniemia, convulsioni, crisi di apnea e aritmia cardiaca. Esordio più abituale nei primi 2 anni di vita con sintomatologia critica caratterizzata da ipoglicemia ipochetotica, iperammoniemia e coma che risponde alla somministrazione endovenosa di glucosio scatenata abitualmente da digiuno protratto e/o infezioni intercorrenti. L'evoluzione è verso una progressiva disfunzione della muscolatura striata (debolezza generalizzata e cardiomiopatia) con la presenza di un danno epatico caratterizzato da epatomegalia, riduzione della funzione epatocellulare e decesso abitualmente entro i 3 anni di vita. Nei casi descritti riscontro autoptico di cardiomiopatia ipertrofica con accumulo di grasso nel muscolo striato, nel fegato e nei tubuli renali.

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. La carnitina-acilcarnitina translocasi è una proteina di circa 300 AA localizzata sulla membrana mitocondriale che trasporta le acilcarnitine dal citosol alla matrice mitocondriale in cambio di carnitina libera. Il gene CAC (Carnitine-Acylcarnitine Carrier), mappato in 3p21.31, è espresso in vari tessuti e in particolare su cuore, fegato e muscolo scheletrico.

➤ereditarietà autosomica recessiva

➤mutazioni geniche: sono descritte differenti mutazioni del gene CACT di tipo missense, non sense, delezioni di basi sia in omozigosi e eterozigosi composita. La più frequente è Q238R. Non esiste evidenza di correlazione fenotipo genotipo.

Diagnosi: suggestiva la presenza nelle urine di una marcata aciduria dicarbossilica senza chetonuria in associazione ad una ipocarnitinemia. Conferma con il dosaggio dell'enzima sui fibroblasti e sui linfociti. Una attività anche solo del 5% corrisponde ad un fenotipo "mild"

Trattamento: infusione di glucosio per via venosa negli episodi critici. Dieta ipolipidica con elevato apporto calorico ottenuto prevalentemente dai glucidici, supplementata in carnicina ed in acidi grassi a media catena con pasti frequenti evitando un digiuno superiore alle 6 ore.

Epidemiologia: meno di trenta casi descritti

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ

- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it, cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656
e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche

Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)

Tel: 333 4624040

e-mail: abm.onlus@virgilio.it

- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS

Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova

Tel: 049 9366129

e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 06

Referenze bibliografiche:

- Stanley CA, Hale DE, Berry GT, Deleeuw S, Boxer J, Bonnefont JP. Brief report: a deficiency of carnitine-acylcarnitine translocase in the inner mitochondrial membrane. N Engl J Med. 1992;327:19-23.
- al Aqeel AI, Rashed MS, Wanders RJ. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency is a treatable disease. J Inherit Metab Dis. 1999;22:271-275

DEFICIT DI ACIL CO ENZIMA A DEIDROGENASI A CATENA MOLTO LUNGA (VLCAD)

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 201475

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: citopatia mitocondriale; ipoglicemia ipochetotica; cardiomiopatia

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. L'enzima VLCAD è una flavoproteina trasportatrice di elettroni localizzato nella matrice mitocondriale interna. La malattia si manifesta in tre distinti varianti cliniche: una forma severa ad esordio precoce con elevate incidenza di cardiomiopatia ed elevata mortalità; una forma intermedia con esordio nei primi anni di vita con episodi di ipoglicemia ipochetotica, evidenza di malattia epatocellulare con iperammoniemia e cardiomiopatia ipertrofica e una forma dell'adulto di tipo prevalentemente "miopatico" con rabdomiolisi e mioglobinuria indotta dall'esercizio fisico o dal digiuno e più raramente cardiomiopatia ipertrofica.

➤ mutazioni geniche: Il gene VLCAD mappa in 17p13. Sono descritte numerose mutazioni in omozigosi e in eterozigoti composta.

➤ ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: sospettata sulla base del profilo delle acilcarnitine plasmatiche e confermata dal dosaggio della attività enzimatica tissutale con analisi istochimica della proteina VLCAL. E' possibile una diagnosi prenatale su prelievo dei villi coriali o negli amniociti in coltura.

Trattamento: infusione di glucosio per via venosa negli episodi critici. Dieta ipolipidica con elevato apporto calorico ottenuto prevalentemente dai carboidrati, supplementata in carnitina e in acidi grassi a media catena, con pasti frequenti evitando un digiuno superiore alle 6 ore. In alcune forme miopatiche ad esordio tardivo scatenate dall'attività fisica un pasto ricco in carboidrati prima dell'esercizio fisico è in grado di ridurre la sintomatologia dolorosa.

Sinonimi

- Difetto di VLCAD

Epidemiologia:, meno di cinquanta casi di casi descritti

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ

- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it,
cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656
e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129
e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Hale DE, Batshaw ML, Coates PM, Frerman FE, Goodman SI, Singh I, Stanley CA. Long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency: an inherited cause of nonketotic hypoglycemia. *Pediatr Res.* 1985;19:666-671.
- Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, Ijlst L, Morris A, Pourfarzam M, Bartlett K, Baumgartner ER, deKlerk JB, Schroeder LD, Corydon TJ, Lund H, Winter V, Bross P, Bolund L, Gregersen N. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1999;64:479-494.

DEFICIT DI ACIL CO ENZIMA A DEIDROGENASI A CATENA LUNGA (LCAD)

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 201460

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: citopatia mitocondriale; ipoglicemia ipochetotica; epatomegalia

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione degli acidi grassi causato dalla mutazione del gene che codifica per la acil-CoA deidrogenasi a lunga catena. Esordio nei primi 2 anni di vita con episodi di ipoglicemia ipochetotica scatenati dal digiuno, epatomegalia, cardiomegalia ed ipotonia. La morte è provocata abitualmente da episodi critici di arresto cardio respiratorio.

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. L'enzima LCAD è una flavoproteina trasportatrice di elettroni localizzato nella matrice mitocondriale interna

- Il gene mappato in 2q34, è espresso in vari tessuti e in particolare su cuore e fegato.
- mutazioni geniche: sono descritte differenti mutazioni del gene ACADL sia in omozigosi e eterozigosi composta.
- ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: suggestiva la presenza nelle urine di una marcata aciduria di carbossilica e 3 idrossicarbossilica senza chetonuria. La carnitina plasmatica totale è ridotta. Conferma con il dosaggio dell'enzima su fibroblasti, linfociti e parenchima epatico. E' possibile una diagnosi prenatale su prelievo dei villi coriali o negli amniociti in coltura.

Trattamento: dieta ipolipidica con elevato apporto calorico ottenuto prevalentemente dai carboidrati supplementata in carnicina ed in acidi grassi a media catena con pasti frequenti evitando un digiuno superiore alle 6 ore.

Sinonimi

- Difetto di ACADL
- Difetto di LCAD

Epidemiologia: incidenza e prevalenza non note.

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA

- Ospedale “S.Francesco” di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. “G. Vietri” – U.O.C. di oculistica - ASL4 “Basso Molise”, Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto “G. Gaslini” Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it,
cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656
e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040

e-mail: abm.onlus@virgilio.it

- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS

Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova

Tel: 049 9366129

e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 06

Referenze bibliografiche:

- Hale DE, Batshaw ML, Coates PM, Frerman FE, Goodman SI, Singh I, Stanley CA. Long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency: an inherited cause of nonketotic hypoglycemia. *Pediatr Res.* 1985;19:666-671.
- Treem WR, Stanley CA, Hale DE, Leopold HB, Hyams JS. Hypoglycemia, hypotonia, and cardiomyopathy: the evolving clinical picture of long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatrics.* 1991;87:328-333.

DEFICIT DI ACIL CO ENZIMA A DEIDROGENASI A CATENA MEDIA (MCAD)

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 201450

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: Sindrome di Reye; Sindrome della morte improvvisa; SIDS

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione degli acidi grassi causato dalla mutazione del gene che codifica per la acil-CoA deidrogenasi a media catena. Esordio nei primi anni di vita con episodi ricorrenti di coma ipoglicemico senza chetonuria, scatenati dal digiuno protratto. Questi episodi che si verificano abitualmente in corso di infezioni intercorrenti possono avere esito letale. E' presente inoltre un'epatomegalia con massiva steatosi ed iperammoniemia con un quadro clinico suggestivo di "Sindrome di Reye". In alcuni casi che hanno esordito con il quadro di una SIDS (sindrome della morte improvvisa) la diagnosi è effettuata post-mortem. Coloro che sopravvivono ad un episodio critico sono a rischio di sviluppare disabilità neuromotoria con aspetti di miopatia. Alcuni genitori di pazienti affetti portatori di mutazioni in eterozigosi del gene MCAD sono stati sintomatici in età pediatrica

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. L'enzima MCAD è una flavoproteina trasportatrice di elettroni localizzato nella matrice mitocondriale interna.

➤ereditarietà autosomica recessiva

➤mutazioni geniche: esiste una mutazione prevalente del gene ACADM la A985G utile anche a finalità diagnostiche

Diagnosi: suggestiva la presenza nelle urine di una marcata aciduria di carbosilica senza chetonuria. La carnitina plasmatica totale è ridotta. Conferma con il dosaggio dell'enzima su fibroblasti, linfociti e parenchima epatico. E' possibile una diagnosi prenatale su prelievo dei villi coriali o negli amniociti in coltura. L' identificazione di alcuni metabolici urinari su campioni di urine "random" e l'analisi per spettrometria di massa delle acilcarnitine plasmatiche può permettere di diagnosticare anche "post-mortem" un deficit di MCAD in popolazioni a rischio quali fratelli di pazienti affetti, pazienti con SIDS nel primo anno di vita, pazienti deceduti in maniera inaspettata nei primi 4 anni di vita con ipoglicemia di natura sconosciuta, pazienti con diagnosi di sindrome di Reye. E' possibile una diagnosi prenatale su prelievo amniotico. Il difetto di MCAD sembra poter soddisfare i criteri per uno screening neonatale tramite spettrometria di massa

Trattamento: prevenzione del digiuno specialmente in corso di infezioni intercorrenti. Infusione protratta di glucosio per via venosa negli episodi critici. Dieta ipolipidica con elevato apporto calorico ottenuto prevalentemente dai carboidrati supplementata in carnitina ed in acidi grassi a media catena con pasti frequenti evitando un digiuno superiore alle 6 ore.

Sinonimi

- Difetto di ACADM
- Difetto di MCAD
- Difetto di MCADH
- Difetto di Carnitina secondario a difetto di Acil-CoA deidrogenasi a media catena

Epidemiologia: prevalenza di circa 1 : 10.000- 20.000 nati,

• Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE

- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it,
cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it

- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656
e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129
e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 06

Referenze bibliografiche:

- Hale DE, Batshaw ML, Coates PM, Frerman FE, Goodman SI, Singh I, Stanley CA. Long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency: an inherited cause of nonketotic hypoglycemia. *Pediatr Res.* 1985;19:666-671.
- Treem WR, Stanley CA, Hale DE, Leopold HB, Hyams JS. Hypoglycemia, hypotonia, and cardiomyopathy: the evolving clinical picture of long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatrics.* 1991;87:328-333.

DEFICIT DI ACIL CO ENZIMA A DEIDROGENASI A CATENA CORTA (SCAD)

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 201470

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: citopatia mitocondriale; ritardo di crescita; miopatia scheletrica

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione degli acidi grassi causato dalla mutazione del gene che codifica per la acil-CoA deidrogenasi a catena corta. Anche se il quadro clinico è fortemente eterogeneo si possono identificare due distinti fenotipi: l'uno di esordio precoce, anche neonatale, caratterizzato da un deficit generalizzato di SCAD con acidosi metabolica, ritardo della crescita e dello sviluppo psicomotorio, convulsioni e debolezza muscolare, l'altro ad esordio più tardivo nell'adulto, caratterizzato da un difetto localizzato al muscolo scheletrico con il quadro clinico di una miopatia cronica. Non sono presenti nella forma infantile gli episodi di ipoglicemia non chetotica tipici dei deficit di MCAD e LCAD.

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. L'enzima è localizzato nella matrice mitocondriale interna. Il gene SCAD è mappato in 12q22. Esiste un modello animale nel topo

➤ mutazioni geniche: Sono descritte mutazioni per delezione e due mutazioni più specifiche (625GA e 511CT).

➤ ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: suggerita dall'aumento dell'escrezione urinaria dell'acido etilmalonico; confermata dal dosaggio dell'enzima su fibroblasti e tessuto muscolare e/o dalla ricerca delle più comuni mutazioni del gene SCAD. E' possibile una diagnosi prenatale su prelievo dei villi coriali o negli amniociti in coltura.

Trattamento: di supporto

Sinonimi

- Difetto di ACADS
- Difetto di SCAD
- Difetto di SCADH
- Miopatia con accumulo lipidico secondario a difetto di Acil CoA deidrogenasi a catena breve

Epidemiologia: meno di trenta casi descritti

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ

- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it,
cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656
e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129
e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 06

Referenze bibliografiche:

- Bhala A, Willi SM, Rinaldo P, Bennett MJ, Schmidt-Sommerfeld E, Hale DE. Clinical and biochemical characterization of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. J Pediatr. 1995;126:910-915.
- Roe, CR, Ding, J. : Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. II. New York: McGraw-Hill (7th ed.) 2001. Pp. 2297-2326.

DEFICIT DI 3 IDROSSIACIL-CO ENZIMA A DEIDROGENASI A CATENA LUNGA (LCHAD)

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 609016

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: Pseudo-Reye, Sindrome della morte improvvisa del lattante, Sindrome AFLP

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. La proteina trifunzionale è un complesso enzimatico che contiene subunità multiple e che catalizza tre reazioni nel processo di beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi inclusa quella che coinvolge il 3 idrossil-CoA deidrogenasi a lunga catena. La malattia si manifesta con numerosi quadri clinici: quello della morte improvvisa (SIDS) del neonato/lattante, di una sindrome pseudo-Reye, di una cardiomiopatia ipertrofica, di una malattia epatocellulare con ipoglicemia ipochetotica indotta da digiuno o quello di una miopatia scheletrica con episodi ricorrenti di raddomiolisi. Occasionalmente può essere presente una distrofia maculare della retina. Il difetto di LCHAD può essere associato a gravi malattie delle gestanti quali la **sindrome della steatosi acuta gravidica** (acute fatty liver of pregnancy / AFLP sindrome) che si manifesta nel terzo trimestre di gravidanza con anoressia, nausea vomito, dolore addominale itterofino all' insufficienza epatica acuta; la sindrome HELLP, più comune e che fa parte dello spettro della pre-eclampsia, caratterizzata da ipertensione, emolisi, elevazione degli enzimi epatici e piastrinopenia). Entrambe le condizioni sono caratterizzate una steatosi acuta nel fegato materno come nei casi di difetto della ossidazione degli acidi grassi suggestiva di un errore congenito fetale della ossidazione degli acidi grassi.

➤ La maggioranza dei pazienti presenta una mutazione missense del gene G1528C

➤ ereditarietà autosomica recessiva

Diagnosi: suggerita dall'aumento delle acil carnitine a lunga catena nel plasma e da una aciduria di carbossilica con conferma della diagnosi tramite dosaggio dell'attività LCHAD sui fibroblasti e tramite ricerca della mutazione G1528C. E' possibile una diagnosi prenatale su prelievo dei villi coriali o negli amniociti in coltura.

Trattamento: dieta ipolipidica con elevato apporto calorico ottenuto prevalentemente dai glucidici, supplementata in carnitina e in acidi grassi a media catena con pasti frequenti evitando un digiuno superiore alle 6 ore.

Sinonimi

- Difetto di LCHAD

Epidemiologia: prevalenza di circa 1: 60.000

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ

- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it,
cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari

Tel: 070 6095656

e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129
e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Iafolla AK, Thompson RJ Jr, Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr.* 1994;124:409-415.
- Treem WR, Stanley CA, Goodman SI. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: metabolic effects and therapeutic efficacy of long-term L-carnitine supplementation. *J Inherit Metab Dis.* 1989;12:112-119.

DEDICIT DI PROTEINA TRIFUNZIONALE

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 609015

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: Pseudo-Reye, Sindrome della morte improvvisa del lattante; ipoglicemia ipochetotica

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA)

Eziopatogenesi: l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi è la principale fonte energetica per il muscolo scheletrico e per quello cardiaco in caso di digiuno prolungato. La proteina trifunzionale, situata sulla membrana interna mitocondriale, è un complesso enzimatico che contiene subunità multiple e che catalizza tre tappe del processo di beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi con attività deidrogenasica catalizzata dal' idrossil-Co A deidrogenasi a lunga catena (LCHAD), idratasica catalizzata dalla enoil-CoA idratasi e tiolasica a carico della 3 chetoacil-CoA tiolasi. La malattia è legata ad un difetto completo delle attività delle tre proteine e si manifesta con numerosi quadri clinici quali una forma neonatale severa con cardiomiopatia, sintomi pseudo-Reye e decesso precoce, una forma epatica del lattante con episodi di ipoglicemia ipochetotica e una forma tardiva neuromuscolare con mioglobinuria. Altre forma di possibile presentazione clinica sono: la morte improvvisa (SIDS) del neonato/lattante, la sindrome pseudo-Reye, la cardiomiopatia ipertrofica, la miopatia scheletrica con crisi ricorrenti di profonda astenia muscolare. Una sindrome HELLP materna è stata descritta.

➤ Mutazioni genetiche: I geni HADHA e HADHB mappano entrambi in 2p23 e codificano per le subunità alfa e beta della proteina trifunzionale. La loro funzione è verosimilmente regolata da un promotore comune. La subunità alfa codifica per gli enzimi idrossil-Co A deidrogenasi a lunga catena (LCHAD) ed enoil-CoA idratasi, mentre la subunità beta per la 3 chetoacil-CoA tiolasi. Sono descritte mutazioni in omozigosi e in eterozigoti composta.

➤ Ereditarietà: autosomica recessiva

Diagnosi: suggerita da una organico aciduria (acido 3-idrossi-carbossilico) e dal dosaggio delle acilcarnitine plasmatiche con conferma della diagnosi tramite dosaggio delle tre attività enzimatiche sui fibroblasti o sulle biopsie di tessuto. E' possibile una diagnosi prenatale su prelievo dei villi coriali o negli amniociti in coltura

Trattamento: elevata letalità, tuttavia un appropriato trattamento con una dieta ipolipidica, elevato apporto calorico ottenuto prevalentemente dai carboidrati, supplementazione in carnitina e acidi

grassi a media catena con pasti frequenti, evitando un digiuno superiore alle 6 ore, permette di modificare significativamente la prognosi.

Sinonimi

- Difetto di proteina trifunzionale mitocondriale

Epidemiologia: frequenza non precisata

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME

- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it, cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Viale Jenner 09134 Cagliari
Tel: 070 6095656

e-mail: sdervirgi@mcweb.unica.it, filliu@mcweb.unica.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129
e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Wanders RJ, IJlst L, Poggi F, Bonnefont JP, Munnich A, Brivet M, Rabier D, Saudubray JM. Human trifunctional protein deficiency: a new disorder of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;188:1139-1145.
- Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, Bennett MJ, Strauss AW. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to beta-subunit mutations. *Hum Mutat.* 2003;21:598-607.

DEFICIT DI CITOCROMO C OSSIDASI (COX)

Codice ICD9-CM: 330.8

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 220110

Categoria: disturbi del metabolismo dei mitocondri

Key words: Acidosi lattica sistemica; Sindrome di Leigh; Sindrome di Alpers;

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della catena respiratoria mitocondriale. La malattia è clinicamente eterogenea con uno spettro clinico che varia da quello di una **miopatia isolata** a quello di una **grave malattia multisistemica** con esordio variabile dall'infanzia all'età adulta. Nel lattante la malattia si manifesta con il quadro della **acidosi lattica sistemica** associata a miopatia e a tubulopatia renale di tipo de Toni-Debré-Fanconi oppure con quello della **encefalomiopatia di Leigh**. Nell'adolescente e nel giovane adulto il quadro clinico è quello di una **mioglobinuria sintomatica** (crampi muscolari) da sforzo, con intolleranza all'esercizio fisico ed episodi di **encefalopatia** con lattacidemia. Sono descritti casi di bambini con epilessia mioclonica secondaria a deficit di COX che hanno sviluppato una **insufficienza epatica acuta** dopo la somministrazione di **acido valproico (S. di Alpers)**

Eziopatogenesi: il complesso enzimatico mitocondriale IV (COX), localizzato sulla membrana interna del mitocondrio è l'enzima finale della catena del trasporto elettronico della fosforilazione ossidativa mitocondriale. Il COX raccoglie elettroni dal citocromo C ridotto e li trasferisce all'ossigeno con produzione di energia, necessaria al trasporto di protoni attraverso la membrana mitocondriale. Il COX consiste di 13 subunità polipeptidiche di cui 3, denominate COI-COIII o MTC01-MTC03, sono codificate dal DNA mitocondriale. Le rimanenti subunità sono invece codificate dal DNA nucleare; alcune di queste hanno differenti isoforme sistemiche e muscolari (cuore e muscolo scheletrico).

➤ Mutazioni geniche: esistono numerosi geni le cui mutazioni sono responsabili di un difetto di COX. Le mutazioni concernono sia i geni espressi dal DNA mitocondriale (MTCO1, MTCO2 e MTCO3) che quelli nucleari. I geni nucleari COX 10 SURF1 e SCO2 sono i principali responsabili di un difetto isolato di COX in quanto direttamente coinvolti nella maturazione e nell'assemblaggio del COX. In particolare difetti di SURF1 si esprimono prevalentemente con il quadro clinico della **encefalomiopatia subacuta necrotizzante** nota anche come **Sindrome di Leigh**; mutazioni di SCO2 hanno il quadro clinico prevalente di **encefalocardiomiopatia** e difetti di COX1 presentano più facilmente tubulopatia e leucodistrofia.

➤Ereditarietà: prevalentemente di tipo autosomica recessiva in quanto le principali mutazioni patogenetiche non risiedono nel genoma mitocondriale, ma nei geni nucleari.

Diagnosi: tramite dosaggio dell'enzima COX sui fibroblasti e sui linfociti circolanti.

Trattamento: non esiste trattamento specifico

Epidemiologia: è descritta una incidenza non trascurabile in alcune regioni geografiche (fino a 1:2500 Quebec, Canada)

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 "Centro Molise" – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera "San Carlo" di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, CZ

- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale "S.Francesco" di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. "G. Vietri" – U.O.C. di oculistica - ASL4 "Basso Molise", Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- Dipartimento di Pediatria Istituto "G. Gaslini" Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA
Tel: 010 5636582
e-mail: renatalorini@ospedale-gaslini.ge.it, ubaldocaruso@@ospedale-gaslini.ge.it,
cerone@unige.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it
- Policlinico Umberto I Servizio Malattie Genetico-Metaboliche, Laboratorio di Biochimica e
Biologia Molecolare, Viale del Policlinico Umberto I 155 00161 ROMA
Tel: 06 49918283
e-mail: italo.antonazzi@uniroma1.it
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 3,
35128 Padova
Tel: 049-821.3500

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- COMETA ASMME (Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie-ONLUS)
Via Vittorio Veneto 12a, 35020 Legnaro (PD)
Tel. 049 9772448
e-mail: info@cometaasmme.org
- AIM Rare : Associazione Italiana contro le Miopatie Rare
Via dei Macelli 1, 51100 Pistoia
Tel: 0573 31620
e-mail: info@iamrare.org

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Laboratorio di Malattie Metaboliche Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Via Giustiniani Padova
- Laboratorio di Biochimica Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4, 00165 Roma

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Shoubridge EA. Cytochrome c oxidase deficiency. Am J Med Genet. 2001;106:46-52.

DEFICIT DI 2,4 DIENOIL-COENZIMA A REDUTTASI

Codice ICD9-CM: 277.85

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM: 222745

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: citopatia mitocondriale

Malattia

Definizione: malattia secondaria ad un errore congenito della beta ossidazione degli acidi grassi; l'esordio è precoce con ipotonia e l'evoluzione rapidamente letale.

Eziopatogenesi: la 2,4 Dienoil-CoA reduttasi è un enzima ausiliario della beta ossidazione a sede mitocondriale.

➤ mutazioni genetiche. Il gene denominato DECR1 comprende 10 esoni e mappa in 8q21

Diagnosi: dosaggio dell'enzima su tessuto epatico e muscolare

- Trattamento: di supporto

Epidemiologia: meno di 10 casi descritti.

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 "Centro Molise" – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, CS

- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA
- Ospedale “S.Francesco” di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. “G. Vietri” – U.O.C. di oculistica - ASL4 “Basso Molise”, Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- UO di Biochimica e Genetica, Istituto Nazionale Neurologico « C Besta » Via Celoria 11 20133
MILANO
Tel: 02 394203
e-mail: mrimoldi@istituto-besta.it
- UO di Patologia Metabolica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza S Onofrio 4 , 00165
Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzo@opbg.net, dionisi@opbg.it

Associazioni di pazienti:

- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche

Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)

Tel: 333 4624040

e-mail: abm.onlus@virgilio.it

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006**Referenze bibliografiche:**

- Roe CR, Millington DS, Norwood DL, Kodo N, Sprecher H, Mohammed BS, Nada M, Schulz H, McVie R. 2,4-Dienoyl-coenzyme A reductase deficiency: a possible new disorder of fatty acid oxidation. J Clin Invest. 1990;85:1703-1707.

SINDROME DI REYE

Codice ICD9-CM: 331.81

Codice RNG: RCG070

Codice OMIM:

Categoria: disturbi del metabolismo degli acidi grassi e dei mitocondri

Key words: Encefalopatia acuta non infettiva; insufficienza epatica acuta; iperamminiemia

Malattia

Definizione: encefalopatia acuta non infiammatoria che insorge abitualmente nei primi anni di vita associata a epatocitolisi e a insufficienza epatocellulare. L'encefalopatia è associata ad un grave edema cerebrale che rappresenta la principale causa di morte. Clinicamente è presente vomito ripetuto e incoercibile associato a torpore e irritabilità fino al coma, incremento moderato/severo delle aminotransferasi, iperammoniemia, prolungamento del tempo di protrombina. La biopsia epatica non è indispensabile per la diagnosi ma quando è eseguita mostra una steatosi epatocitaria microvacuolare diffusa con mitocondri giganti e pleiomorfi alla microscopia elettronica.

Eziopatogenesi: la malattia si manifesta in seguito ad una infezione virale intercorrente o in corso di epidemie di varicella o di influenza. La malattia è ritenuta secondaria ad un danno acuto e reversibile della funzione mitocondriale e in particolare della fosforilazione ossidativa e della beta ossidazione degli acidi grassi scatenata da eventi "trigger" quali farmaci o infezioni virali in individui suscettibili. La S. di Reye è stata strettamente associata con l'uso di aspirina e la disincentivazione dell'uso dell'aspirina fino ai 12 anni ha comportato una evidente riduzione della incidenza della malattia. L'osservazione di casi di S. di Reye nell'adolescente associati alla prescrizione di aspirina, suggerisce di estendere ai 16 anni la soglia per l'uso della aspirina nelle malattie acute febbrili dell'età pediatrica.

Diagnosi: in caso di sospetto di S. di Reye vanno escluse tutti quegli errori congeniti della beta ossidazione mitocondriale che possono presentarsi con un quadro clinico sovrapponibile (pseudo-Reye).

Trattamento: di supporto, in unità di terapia intensiva, con monitoraggio invasivo della pressione endocranica.

Epidemiologia: malattia rara e sporadica. La proscrizione dell'uso della aspirina come sintomatico nel corso di malattie acute febbrili dell'infanzia si è associata, negli ultimi 15 anni, a una significativa riduzione dei casi segnalati.

Centri di riferimento da delibera regionale

- A.O. Cannizzaro, CT
- A.O. Papardo, ME
- A.O. S. Elia, CL
- A.O. San Martino - Medicina Interna per Prevenzione Vasculopatie - ASL3, GE
- A.O. Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S.Bambino, CT
- A.R.N.A.S. Civico Benfratelli, Di Cristina, Ascoli, PA
- A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli, CT
- ASL 3 “Centro Molise” – U.O. auxoendocrinologia e diabetologia pediatrica – Campobasso, CB
- ASL 4 Torino, TO
- Azienda Ospedaliera "Salesi" di Ancona (età evolutiva, 0-18 anni), AN
- Azienda Ospedaliera "San Giovanni Battista", TO
- Azienda ospedaliera "Umberto I - Torrette" di Ancona (età adulta), AN
- Azienda Ospedaliera "V. Cervello", PA
- Azienda Ospedaliera "Villa Sofia - C.T.O.", PA
- Azienda Ospedaliera “Annunziata” di Cosenza, CS
- Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli” di Reggio Calabria, RC
- Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” di Catanzaro, CZ
- Azienda Ospedaliera “San Carlo” di Potenza, PZ
- Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, RE
- Azienda Ospedaliera O.I.R.M./S. Anna di Torino, TO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Orsola Malpighi" di Bologna, BO
- Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, MO
- Azienda Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro, CZ
- Azienda Universitaria Policlinico "Gaetano Martino", ME
- Azienda Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", PA
- Azienda Universitaria Policlinico, CT
- Azienda USL di Bologna, BO
- Azienda USL di Piacenza, PC
- Azienda USL n1, PZ
- I.R.C.C.S. - Associazione Oasi Maria SS di Troina, EN
- Ospedale "San Giovanni di Dio", CA

- Ospedale “S.Francesco” di Paola, PZ
- Ospedale Civile di Matera, MT
- P.O. “G. Vietri” – U.O.C. di oculistica - ASL4 “Basso Molise”, Termoli, CB

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Via Giustiniani Padova

Centri di riferimento per competenza scientifica:

- Dott. Lorenzo D’Antiga Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Via Giustiniani 3
Padova email: lorenzo.dantiga@pediatria.unipd.it

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Macdonald S. Aspirin use to be banned in under 16 year olds. BMJ. 2002;325:988.
- Casteels-Van Daele M, Van Geet C, Wouters C, Eggermont E. Reye syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders. Eur J Pediatr. 2000;159:641-648.

MALATTIA DA ACCUMULO EPATICO DI FIBRINOGENO

Codice ICD9-CM: 273.8

Codice RNG:

Codice OMIM:

Categoria: malattie metaboliche / da accumulo

Key words: ipertransaminasemia; ipofibrinogenemia; epatopatia cronica fibrogena

Malattia

Definizione: malattia da accumulo di fibrinogeno nel reticolo endoplasmico degli epatociti: il fibrinogeno è infatti una molecola ad elevato peso molecolare sintetizzata dal fegato. La molecola è un dimero e ogni sua metà è formata da 3 catene polipeptidiche ($A\alpha$, $B\beta$, and γ) codificate da geni diversi. Il fibrinogeno circolante ha un ruolo chiave nell'emostasi e quindi i suoi disturbi funzionali sono abitualmente responsabili di una ipo/disfibrinogenemia con l'espressione clinica di una patologia dell'emostasi.

Eziopatogenesi: mutazioni della catena gamma del fibrinogeno comportano una condizione di ipofibrinogenemia generalmente asintomatica con accumulo epatico di fibrinogeno e conseguenti lesioni epatobiliari. Questa condizione simula quanto si osserva nel deficit di α -1-antitripsina prototipo delle malattie da accumulo del reticolo endoplasmico.

- mutazioni genetiche: sono descritte due mutazioni del gene che codifica per la catena gamma del fibrinogeno denominate Brescia, 928G>C e Aguadilla, 1201C>T.
- ereditarietà autosomica dominante

Diagnosi: dimostrazione immunoistochimica dell'accumulo di fibrinogeno. Identificazione della mutazione 1201C>T nell'esone 9

Trattamento: nessun trattamento specifico è attualmente proposto

Epidemiologia: meno di 10 casi segnalati.

Centri di riferimento

- Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica

Centri di riferimento per competenza scientifica:

- prof. G. Maggiore Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica. g.maggiore@clp.med.unipi.it

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Brennan SO, Maghzal G, Shneider BL, Gordon R, Magid MS, George PM. Novel fibrinogen gamma375 Arg-->Trp mutation (fibrinogen aguadilla) causes hepatic endoplasmic reticulum storage and hypofibrinogenemia. *Hepatology*. 2002;36:652-658.
- Francalanci P, Santorelli FM, Talini I, Boldrini R, Devito R, Camassei FD, Maggiore G, Callea F. Severe liver disease in early childhood due to fibrinogen storage and de novo gamma375Arg-->Trp gene mutation. *J Pediatr*. 2006;148:396-398.

EPATITE GIGANTOCELLULARE DELL'INFANZIA ASSOCIATA AD ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE

Codice ICD9-CM: 570

Codice RNG:

Codice OMIM:

Categoria: malattie immuno-mediate

Key words: epatite acuta; anemia emolitica autoimmune; lattante

Malattia

Descrizione: malattia criptogenica grave ad esito spesso letale di natura con esordio nei primi due anni di vita che associa costantemente una epatite acuta con marcata elevazione delle aminotransferasi cui corrisponde istologicamente una diffusa trasformazione giganto cellulare degli epatociti e una anemia emolitica autoimmune Coombs positiva. La malattia è stata descritta da Bernard e coll. nel 1981 e da allora sono riportati solo singole descrizioni di casi o piccole casistiche. Per quanto concerne il quadro istopatologico la trasformazione giganto cellulare è una risposta aspecifica tipica del periodo neonatale ad una serie di insulti di natura diversa (infettivi, ischemici, biliari). Questo aspetto istologico pur essendo parzialmente osservabile in caso di epatopatia autoimmune non è tuttavia tipico di questa condizione. La malattia è frequentemente resistente a numerosi farmaci immunosoppressori. La principale causa di morte sono la sepsi batterica, l'insufficienza epatica e l'anemia intrattabile.

Eziopatogenesi: la malattia risponde ai criteri patogenetici delle malattie autoimmuni del fegato in quanto infiammatoria, criptogenica, associata a fenomeni autoimmuni e comunque sensibile ad una terapia immunosoppressiva. Autoanticorpi circolanti di comune riscontro nelle malattie autoimmuni epatobiliari sono tuttavia raramente riscontrati in questa condizione.

Diagnosi: sulla base del quadro clinico e della istopatologia del fegato

Trattamento: Immunosoppressione precoce con dosi elevate di farmaci antinfiammatori/immunosoppressivi generalmente in combinazione quali prednisone, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamide e micofenolato. In caso di insufficienza epatica acuta è stata utilizzata la plasmaferesi e l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) in caso di anemizzazione intrattabile specialmente se associata a piastrinopenia autoimmune (S. di Evans). Il trapianto di fegato è stato egualmente utilizzato in casi sporadici di malattia non responsiva alla terapia medica con risultati incerti in relazione alla frequenza di recidiva anche precoce della malattia sul fegato trapiantato.

Epidemiologia: una ventina di casi descritti

Centri di riferimento

- Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica
- Dipartimento di Pediatria II Policlinico Sezione di Epatologia Via Pansini 5 80131 Napoli

Centri di riferimento per competenza scientifica:

- prof. G. Maggiore Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica. g.maggiore@clp.med.unipi.it
- prof. P. Vajro Dipartimento di Pediatria II Policlinico Sezione di Epatologia Via Pansini 5 80131 Napoli pvajro@unina.it

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Bernard O, Hadchouel M, Scotto J, Odièvre M, Alagille D. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr.* 1981;99:704-711.
- Melendez HV, Rela M, Baker AJ, Ball C, Portmann B, Mieli-Vergani G, Heaton ND. Liver transplant for giant cell hepatitis with autoimmune haemolytic anaemia. *Arch Dis Child.* 1997;77:249-251.

INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO

Codice ICD9-CM: 271.2

Codice RNG:

Codice OMIM: 229600

Categoria: malattie metaboliche / da accumulo / disturbi del metabolismo dei mitocondri

Key words: insufficienza epatica acuta; vomito; disgusto per i cibi dolci

Malattia

Definizione: malattia secondaria a difetto della attività dell'enzima fruttosio-1-fosfato aldolasi che catalizza il clivaggio del fruttosio-1-fosfato (F-1-P) in diidrossiaceton fosfato e D-gliceraldeide. Questo difetto comporta un accumulo di F-1-P nel fegato, nel rene e nel piccolo intestino. Il F1P La malattia è scatenata dall'ingestione di fruttosio nella dieta ed è tanto più severa quanto più precoce è l'introduzione del fruttosio. Il latte materno non contiene fruttosio e i neonati assumono eventualmente fruttosio allo svezzamento (omogeneizzati di frutta, bevande saccarosate). La sintomatologia acuta comporta vomito, ipoglicemia post-prandiale, ittero, sindrome emorragica fino all'insufficienza epatocellulare con ascite. Se non riconosciuta questa condizione è causa di insufficienza epatocellulare acuta nel neonato e nel lattante e può comportare la morte o il ricorso ad un trapianto di fegato in urgenza. L'avversione per i cibi dolci è tipica di questa condizione e si manifesta già nel secondo semestre di vita, ma spesso non è assecondata. Nel bambino e nell'adulto il quadro acuto può essere scatenato dalla somministrazione per via venosa di soluzioni contenenti fruttosio specie se il paziente non è cosciente (trauma cranico, meningoencefalite) e in alcuni casi è stato possibile effettuare la diagnosi post-mortem. Il danno renale può manifestarsi con una tubulopatia a tipo di sindrome di De Toni, Debré-Fanconi con glicosuria, aminoaciduria, fosfaturia, e bicarbonaturia con elevato pH urinario nonostante l'acidosi. L'avversione ai cibi dolci favorisce l'assenza di carie. Esiste anche una forma di "intossicazione cronica" di fruttosio caratterizzata da epatomegalia e ritardo di crescita.

Eziopatogenesi: nei tessuti deficienti di Aldolasi B, l'accumulo citoplasmatico di fruttosio-1-fosfato determina il "sequestro" del fosfato inorganico con conseguente deplezione tissutale di ATP e blocco della fosforilazione ossidativa mitocondriale.

- mutazioni genetiche: il gene ALDOB consta di 9 esoni e mappa in 9 q 22. Esistono numerose mutazioni patogenetiche riportate di tipo missense, nonsense, delezioni, sia in omozigosi che in eterozigosi composita. Le mutazioni più frequenti sono A149P che produce una proteina inattiva e A174D.
- ereditarietà: autosomica recessiva

Diagnosi: una accurata storia clinica è fortemente suggestiva. I test da carico orale e ancor più venoso possono indurre gravi ipoglicemie e non sono più raccomandati. La biopsia epatica può confermare la ridotta attività della F-1-P aldolasi, ma viene oggi scarsamente utilizzata per la sua potenziale invasività. Il primo approccio è oggi la ricerca diretta delle mutazioni patogenetiche più frequentemente associate con la malattia.

Trattamento dieta priva di fruttosio (saccarosio, frutta) rapidamente autogestita in ragione del disgusto dei pazienti per i cibi dolci.

Sinonimi:

- Fructosemia, Deficit di fruttosio-1-fosfato aldolasi, Deficit di Aldolasi B

Epidemiologia: 1:20.000

Centri di riferimento

- Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica
- Dipartimento di Pediatria II Policlinico Sezione di Epatologia Via Pansini 5 80131 Napoli

Centri di riferimento per competenza scientifica:

- prof. G. Maggiore Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana UO Pediatria I Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica. g.maggiore@clp.med.unipi.it
- prof. P. Vajro Dipartimento di Pediatria II Policlinico Sezione di Epatologia Via Pansini 5 80131 Napoli pvajro@unina.it

Laboratori di diagnostica avanzata in Italia

- Università degli Studi di Napoli "Federico II", Dipartimento Assistenziale di Medicina di Laboratorio, CEINGE Biotecnologie Avanzate, Via Pansini 5 Ed. 19, 80131 Napoli
Tel: 081 7464966
e-mail: salvator@unina.it, calcagno@ceinque.unina.it
- Ospedale Anna Meyer Dipartimento di Pediatria, Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Via Luca Giordano 13, 50135 Firenze
Tel: 055 5662409
e-mail: m.donati@meyer.it, e.pasquini@meyer.it, amelia.morrome@unifi.it

- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, U.O. di Patologia Metabolica, Laboratorio di Biochimica Metabolica e Medicina Molecolare, Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma
Tel: 06 68592275
e-mail: rizzoc@opbq.net, dionisi@opbq.net

Associazioni di pazienti:

- A.I.F. – ONLUS: Associazione Intolleranza al Fruttosio Onlus
Calata Capodichino, 211 is. 9/B
80141 - NAPOLI (NA)
Tel: 081 5990917
e-mail: info@aifrut.it
- COMETA ASMME (Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie-ONLUS)
Via Vittorio Veneto 12a, 35020 Legnaro (PD)
Tel. 049 9772448
e-mail: info@cometaasmme.org
- ABM Associazione per la tutela del bambino con malattie metaboliche
Via Gaetano Donizetti 106, 20052 Monza (MI)
Tel: 333 4624040
e-mail: abm.onlus@virgilio.it
- IRIS : Associazione Siciliana Malattie Ereditarie Metaboliche Rare
Viale Regione Siciliana 1325, 90135 Palermo
Tel: 338 9778006
e-mail: associazioneiris@libero.it
- META : Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie del Piemonte e Valle d'Aosta
Clinica Pediatrica, Piazza Polonia 94, 10126 Torino
Tel: 011 590370
e-mail: mariabenazzo@libero.it
- AISMME : Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie ONLUS
Via Giovanni Berchet 16, 35131 Padova
Tel: 049 9366129

e-mail: info@aissme.org

Scheda elaborata da

Giuseppe MAGGIORE

Scheda aggiornata a dicembre 2006

Referenze bibliografiche:

- Odièvre M, Gentil C, Gautier M, Alagille D. Hereditary fructose intolerance in childhood. Diagnosis, management, and course in 55 patients. *Am J Dis Child.* 1978;132:605-608.
- Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet.* 1998;35:353-365.

KEY-WORDS:

- acidi biliari
- acidosi lattica sistemica
- alcool
- aminoacidi
- anemia
- anemia emolitica autoimmune
- autoimmunità
- betalipoproteine
- bilirubina
- canalicolo biliare
- cardiomiopatia
- cardiopatia congenita
- cirrosi
- cirrosi biliare
- cirrosi biliare secondaria
- cisti epatiche
- cisti renali
- citopatia mitocondriale
- colangite autoimmune
- colestasi
- coniugazione
- danno epatocitario
- diabete
- disgusto per i cibi dolci
- disturbi neurologici
- duttopenia
- Encefalopatia acuta non infettiva
- encefalopatia epatica
- epatite acuta
- epatite neonatale
- epatomegalia
- epatopatia

- epatopatia cronica fibrogena
- epatosplenomegalia
- fegato
- ferro
- fibrosi periduttale
- fibrosi portale
- glicemia
- glicogeno
- glucidi
- glucocerebrosidasi
- insufficienza epatica
- insufficienza epatica acuta
- insufficienza renale
- insufficienza renale acuta
- interessamento epato-renale
- interessamento neurologico
- iperamminiemia
- iperferritinemia
- iperlipidemia
- iperpigmentazione
- ipertermia maligna
- ipertransaminasemia
- ipocolesterolemia
- ipofibrinogenemia
- ipoglicemia ipochetotica
- ittero
- lattante
- lipidosi
- lipoproteine
- lisosomi
- malattia genetica
- malformazione della lamina duttale
- malformazioni cardiache

- metabolismo
- metabolismo del ferro
- miopatia scheletrica
- neuropatia
- piastrinopenia
- porfirie
- Pseudo-Reye
- rabdomiolisi da esercizio fisico
- ritardo di crescita
- ritardo mentale
- sfingomielina
- siderosi
- SIDS
- Sindrome AFLP
- Sindrome della morte improvvisa
- Sindrome della morte improvvisa del lattante
- Sindrome di Alpers
- Sindrome di Leigh
- Sindrome di Reye
- steatosi
- steatosi epatica
- trasportatore
- vie biliari
- vie biliari intraepatiche
- vomito