

Pancreatite Acuta nei Difetti del Ciclo dell'Urea: una complicanza sottostimata

Sapuppo A^{1,2}, Ferrari F³, Grunewald S², Meli C¹, Fiumara A¹, Dionisi-Vici C³, Baruteau J², 4

¹CRR MET, UO CI Ped, AOU Pol G.Rodolico, Catania, Italy; ²GOSH Child, NHS Trust, Londra, United Kingdom;

³UOC Pat Met, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy; ⁴GOS Inst Child Health, Londra, United Kingdom.

INTRODUZIONE: i difetti del ciclo dell'urea (UCD) sono malattie metaboliche ereditarie causate da alterazioni degli enzimi dell'ureagenesi, con conseguente grave **iperammoniemia**. La terapia "gold standard" si basa sulla dieta ipoproteica e sull'uso di farmaci scavenger per l'eliminazione dell'ammonio. La **pancreatite**, occasionalmente riportata in UCD, può precludere un'adeguata gestione terapeutica.

METODI: Abbiamo rivisto retrospettivamente i dati clinici, biochimici e radiologici di pazienti affetti da UCD che hanno manifestato pancreatite nei centri terziari pediatrici di Malattie Metaboliche in Inghilterra (Londra) e in Italia (Roma e Catania) ed eseguito una revisione dei casi in letteratura.

RISULTATI: 15 pazienti (7 casi non pubblicati) sono stati diagnosticati per UCD ad un'età media di 12 anni, con le seguenti diagnosi: deficit di ornitina transcarbamilasi (n=5), di argininosuccinato sintasi (n=2), di argininosuccinato liasi (n=3), di arginasi (n= 1) e citrullinemia tipo 2 (n=4). Le diagnosi sono state effettuate dopo screening neonatale (n=5), o hanno avuto un esordio precoce (n= 3) o tardivo in età adulta (n=7). L'età media d'insorgenza della pancreatite nei pazienti UCD era 19 anni, con necessità di ricovero ospedaliero per una media di 40 giorni per iperlipasemia (media 544 UI/L). Agenti eziologici della pancreatite erano: calcoli pancreatici o tappi proteici (n=4), litiasi biliare(n=3), influenza A (n=1), malposizione di gastrostomia (n=1) o non determinata (n=7). 9 pazienti avevano concomitante **iperammoniemia**, di cui 3 con esito fatale. In 5 soggetti è stata necessaria la nutrizione parenterale transitoria. Al follow up è stata osservata pancreatite ricorrente fatale (n=2), pancreatite cronica (n=4), pseudocisti (n=1), ascesso (n=1), ma nessuna insufficienza pancreatica esocrina o endocrina. Non è stata identificata una correlazione con la terapia specifica per l'UCD. La pancreatite ha "rivelato" la diagnosi di UCD in 6 pazienti ad esordio tardivo (età media 25 anni).

DISCUSSIONE: La pancreatite è una complicanza insolita nell'UCD, con prognosi infausta se associata a scompenso iperammoniemico. Tuttavia un dato interessante emerso è che la pancreatite ha portato alla diagnosi di UCD nei casi ad esordio tardivo. Come evidenziato dalla nostra casistica, il coinvolgimento pancreatico non è raro e andrebbe considerato in tutti i casi con UCD, attuando un adeguato follow-up.

BIBLIOGRAFIA:

¹Kakiuchi T, Nakayama A, Akiyama T, Martsuo M. *Chronic pancreatitis and pancreatic pseudocyst with adult-onset type II citrullinemia*. Clin J Gastroenterol. 2020 Feb;13(1):97-101.

²Ikedo S, Kawa S, Takei Y, Yamamoto K, Shimojo H, Tabata K, et al. *Chronic pancreatitis associated with adult-onset type II citrullinemia: clinical and pathologic findings*. Ann Intern Med. 2004 Oct 5;141(7):W109-110.

³Machado MCC, Fonseca GM, Jukemura J. *Late-Onset Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Accompanying Acute Pancreatitis and Hyperammonemia*. Case Rep Med 2013.

⁴Prada CE, Kaul A, Hopkin RJ, Page KI, Nathan JD, Bartholomew DW, et al. *Recurrent pancreatitis in ornithine transcarbamylase deficiency*. Mol Genet Metab. 2012 Aug;106(4):482-4.

Diagnosi UCD	Sesso	Nazione	Età	Pancreatite Acuta Ricorrente Cronica	Diagnosi UCD Prima/Dopo Pancreatite	Lipasi (IU/L)	Amilasi (IU/L)	↑NH3 (SI/NO)	Potenziati Fattori Scatenanti
Letteratura									
1. CTLN2 ¹	F	Giappone	33a	CRONICA	PRIMA	N.D.	198	NO	Calcoli pancreatici, trigliceridi
2. CTLN2 ²	M	Giappone	33a	CRONICA	DOPO	N.D.	104	SI	Calcoli pancreatici
3. CTLN2 ²	M	Giappone	31a	ACUTA → RICORRENTE → CRONICA	DOPO	N.D.	89	SI	Calcoli pancreatici
4. CTLN2 ²	M	Giappone	40a	ACUTA → RICORRENTE → CRONICA	DOPO	N.D.	748	SI	Tappi proteici pancreatici
5. OTC-D ³	M	Brasile	49a	ACUTA	DOPO	N.D.	N.D.	SI	N.D.
6. OTC-D ⁴	F	U.S.A.	11a	ACUTA	DOPO	1700	180	SI	NO
7. OTC-D ⁴	F	U.S.A.	11a	ACUTA → RICORRENTE	DOPO	600	120	SI	Positività test genetico per pancreatite
8. OTC-D ⁴	M	U.S.A.	22a	ACUTA → RICORRENTE	PRIMA	2160	116	NO	NO
Casistica									
9. CTLN1	M	U.K.	14 a	ACUTA	PRIMA	3583	341	SI	Influenza A
10. ASA	F	U.K.	12a	ACUTA	PRIMA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
11. ARG1-D	M	Italia	17a	ACUTA	PRIMA	141	99	NO	no
12. ASA	M	Italia	29a	ACUTA	PRIMA	163.1	172	SI	Posizionam. PEG
13. ASA	M	Italia	23a	ACUTA	PRIMA	20	406	NO	Litiasi Biliare
14. OTC-D	M	Italia	20a	ACUTA	PRIMA	24.5	140	NO	Litiasi Biliare
15. CTLN1	F	Italia	8a	ACUTA → RICORRENTE	PRIMA	120	242	SI	Litiasi Biliare

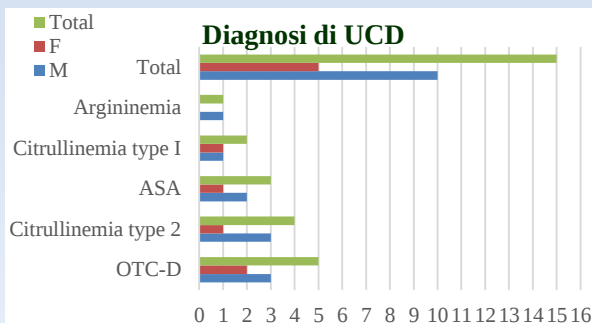


Figura 1: Diagnosi di UCD (letteratura e nostra casistica).
Legenda: ASA= Argininosuccinico Aciduria, F= femmina; M= maschio;
OTC-D= Deficit di Ornitina Transcarbamilasi

Tipi di Pancreatite in UCD

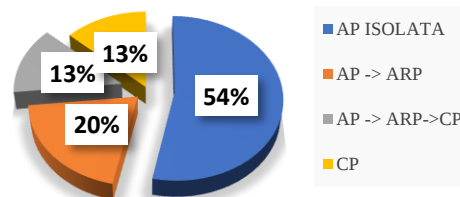


Figura 2: Differenti tipi di Pancreatiti nei pazienti UCD. Legenda:
AP= Pancreatite Acuta, ARP= Pancreatite Acuta Ricorrente,
CP= Pancreatite Cronica