



## Sindrome di Barth: l'importanza di una diagnosi precoce.

Mariateresa Falco <sup>1</sup>, Giulia Lucaroni <sup>2</sup>, Deborah Veneruso <sup>2</sup>, Dario Di Salvio <sup>2</sup>, Grazia Massa <sup>2</sup>,  
Giuseppe Menna <sup>3</sup>, Gioacchino Scarano <sup>4</sup>, Daniele De Brasi <sup>3</sup>, Daniela Melis <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pediatria e Clinica Pediatrica, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno, Italia

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria – Università di Salerno, Salerno, Italia

<sup>3</sup>AORN Santobono Pausilipon, Napoli, Italia

<sup>4</sup>UO Genetica Medica, AO San Pio, Benevento, Italia

### INTRODUZIONE/BACKGROUND

La **sindrome di Barth**, è un difetto congenito del metabolismo dei **fosfolipidi** ed è caratterizzata da cardiomiopatia dilatativa, miopatia scheletrica, neutropenia, ritardo della crescita e aciduria organica. Si tratta di una patologia X linked recessiva la cui prevalenza è di circa 1/454.000.

Nella maggior parte dei pazienti la **cardiomiopatia dilatativa** si sviluppa nella prima decade di vita e può essere accompagnata da fibroelastosi endocardica e/o mancata compattazione del ventricolo sinistro. Essa può altresì esordire in utero, causando insufficienza cardiaca, idrope fetale, aborto o mortalità perinatale.

La **miopatia scheletrica** causa ritardo delle tappe dello sviluppo motorio, ipotonia muscolare e intolleranza all'esercizio.

Il 90% dei pazienti mostra **neutropenia** persistente o intermittente con rischio di setticemia, sepsi batterica grave, ulcere orali. Possono essere presenti inoltre ipoglicemia, acidosi lattica e lieve anemia.

Dal punto di vista fenotipico, la maggior parte dei pazienti presenta una **facies caratteristica** con guance piene, occhi incavati e orecchie prominenti.

La malattia è dovuta a mutazioni del gene **TAZ**, che codifica per la tafazzina, proteina coinvolta nella differenziazione degli osteoblasti e nel metabolismo della cardiolipina, fosfolipide essenziale nelle membrane mitocondriali interne, dove sono presenti gli enzimi della catena respiratoria.

Il test diagnostico di elezione è l'analisi del **rapporto monolisocardiolipina/cardiolipina** nel sangue, nei tessuti, nei fibroblasti o nei campioni di sangue neonatale conservato. Il trattamento è multidisciplinare e sintomatico: l'insufficienza cardiaca può essere trattata con terapia farmacologica, ma nei casi più severi può essere necessario un trapianto cardiaco; la neutropenia, che può essere intermittente va trattata con terapia antibiotica o fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF).

Di particolare importanza risulta monitorare strettamente la **prealbumina** ed effettuare il calcolo dei ratio degli aminoacidi plasmatici, per capire se ci siano gli elementi nutrizionali sufficienti a garantire una corretta sintesi proteica muscolare. Nello specifico, viene generalmente suggerita una **supplementazione** con L-Arginina e L- Citrullina, Vitamine del complesso B, Vitamina C, Maizena serale.

La prognosi è migliorata con la diagnosi precoce e con i miglioramenti nel trattamento e, ad oggi, i pazienti raggiungono i 40 anni

### METODI/PAZIENTI / RISULTATI

Descriviamo un bambino di 7 mesi, nato da genitori sani, non consanguinei. All'anamnesi familiare viene riferito che un fratello della madre è deceduto all'età di 5 mesi per una cardiopatia congenita. Per la storia familiare a un mese di vita pratica ecocardio e poi RMN cardiaca con riscontro di ventricolo sinistro dilatato con non compattazione miocardica e disfunzione sistolica lieve (48%). Agli acidi organici urinari si riscontrava aumento degli acidi 3-metilglutarico, lattico e 3OH butirrico. All'esame clinico il piccolo presentava una facies caratterizzata da guance piene e occhi infossati. Tenendo conto della facies e degli elementi cardiologici, veniva richiesta analisi molecolare del gene TAZ, che ha rilevato una variante in emizigosi: c.257>C p.(His86Pro).

Il piccolo è giunto alla nostra attenzione all'età di 7 mesi; mostrava Peso 7.660 Kg (75° ct), Lunghezza 68.3 cm (25°-50°), OFC 42 cm (10°-25°). Ecografia addome, consulenza NPI e visita oculistica risultavano nella norma.

Agli esami ematici riscontro di una moderata neutropenia (620/mm<sup>3</sup>).

Il dosaggio degli Aminoacidi sierici ha mostrato un aumento di acido aspartico, acido glutammico, serina, istidina, treonina, alanina, metionina, ornitina, leucina, isoleucina e lisina. Il dosaggio degli Acidi organici urinari ha mostrato un aumento degli acidi lattico, glicosilico, piruvico, metilmalonico, 3-Me glutarico, 3-Me glutaconico, piroglutammico, pimelico, p-OH fenilacetico, cis4-octenedioico, azelaico e una diminuzione di quelli 3-OH isobutirrico, 2-Me-3-OH butirrico, 2-OH glutarico, ippurico, citrico. Le Acilcarnitine sieriche sono risultate nella norma.

### DISCUSSIONE

La Sindrome di Barth è una rara condizione complessa in cui risultano fondamentali la diagnosi precoce e la gestione multidisciplinare, con attenzione al monitoraggio cardiologico e alla gestione della neutropenia. Assumono un ruolo importante anche la valutazione nutrizionale e la supplementazione dietetica.

Questo caso è esemplificativo di come la storia familiare e alcuni segni precoci permettano di porre diagnosi di una condizione molto rara in epoca precoce, consentendo un approccio diagnostico e terapeutico mirato.