

Il caso clinico



“Quando una storia
ostetrica
complessa spiega
una diagnosi
neonatale difficile”

*E. Tidu^o, M. Capelli **
^oU.O Ginecologia ed Ostetricia
**U.O TIN e Neonatologia*
ASL Rimini



... Dati socio-anagrafici

Madre

- 33 anni
- Coniugata
- Scolarità laurea
- Impiegata
- Italiana

Padre

- 37 anni
- Scolarità superiore
- Dipendente struttura pubblica
- Italiano

... L'anamensi ostetrica

- Un parto a termine nel 2014: maschio in buona salute.
- Un taglio cesareo nel 2016 fuori travaglio per CTG patologico a 34 sett: maschio (PN 1900 g, 25° %ile) deceduto in XI giornata di vita con diagnosi di encefalopatia ipossico-ischemica ⇒ **Non eseguita autopsia!**

...La gravidanza attuale

- Gravidanza **singola**
- **BMI = 23.05** (peso pregravidico 59 kg, altezza 160 cm)
- Aumento ponderale: 12 kg
- **Esposizioni** potenzialmente dannose: **assenti**

Fumo: Fumatrice nei 5 anni precedenti la gravidanza: si no n.c.

Se SI, ha interrotto prima dell'inizio gravidanza: si no n.c.

Ha interrotto durante la gravidanza: I trim. si no II-III trim. si no n.c.

Alcol: >5 drinks/settimana si no n.c.

Farmaci: assunzione di farmaci che si ritengono particolarmente dannosi: si no

se SI, specificare il principio attivo:

.....

Abuso di sostanze: si no n.c.

se SI, specificare

.....

...La gravidanza attuale

- **Eco a 9 sett+2 gg: ridatazione corrispondente a 10 sett + 2 gg.**
- **Eco test combinato: NT 1.8 mm corrispondente alla ridatazione.**
- **Ecografia morfologica: anatomia regolare**
- **Controlli emato-sierologici: nella norma**
- **OGTT negativa**

...La gravidanza attuale

In data 19/01/2018 (29° sett di gestazione) riscontro di **polidramnios** durante controllo di routine presso Ospedale di Forlì.

Nello stesso giorno accesso al PSO di Rimini.

Eco TA: feto singolo dotato di BCF e MAF in presentazione podalica, liquido amniotico aumentato con falda max di 11 cm. **Biometria corrispondente al 10° pc (1103 grammi).**
PIUA:0.89.

...Gli accertamenti al 1° ricovero

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Sede Legale: Via De Gasperi, 8 - 48121 Ravenna (RA)
C.F./P.IVA: 02403610392

Sede Operativa di Cesena: P.zza L. Sciascia, 111/2 - 47032 Cesena (FC)

U.O. di Genetica MedicaAMB. GENETICA CLINICA - Rimini
Direttore ALBERTO SENSI
GENETICA MEDICA

20/01/2020 09:35
ilaria.donati

Testo del Referto:

Consulenza genetica in corso di gravidanza (u.m. 29 giugno). Aggiornamento
Indicazione: polidramnios e valutazione rischio di ricorrenza della patologia del secondogenito

Prima visita 24/01

Anamnesi personale e familiare della consultanda e del partner, sig. Lembo Claudio: non definiti elementi di incremento del rischio genetico

1 figlio maschio nato nel 2014 in buona salute PN 2934 a 38+3 PAPP A <0.4

1 figlio maschio nato nel 2016 deceduto a pochi giorni di vita con una diagnosi di encefalopatia ipossico-ischemica, ipotonia. In gravidanza polidramnios e CTG di dubbio significato, PAPP A <0.4

Cariotipo dei consultandi normale

Per la gravidanza attuale:

Esame del fcDNA basso rischio, sesso maschile

Non microcitemica (visti esami completi)

Eco 9+2 corrispondente a 10+2 ridatazione a 29/06

Eco test combinato TN 1,8 mm corrispondente alla ridatazione PAPP A 0.43

Eco morfologica 20+1: morfologia regolare, CA al 57°p, LA regolare

Eco 29+1 : crescita al 5°p, LA superiore alla norma, MAF presenti

Eco 29+4: riferita crescita ai limiti inferiori, LA superiore alla norma, MAF e deglutizione presenti, tracciato di dubbio significato

Ieri amniocentesi evacuativa: sono in corso analisi cromosomiche, in particolare analisi rapida con QFPCR (specifica per aneuploidie 13, 18, 21, x, y), cariotipo standard (aneuploidie di tutti i cromosomi) e, in considerazione dei rilievi ecografici attuale (polidramnios e apparente deflessione della crescita) e della storia clinica del secondogenito, viene avviato anche esame cromosomico molecolare con arrayCGH

In considerazione del rilievo di polidramnios e del dato di ipotonia del primogenito si esegue anche prelievo alla consultanda per distrofia miotonica tipo 1

Aggiornamento 25/01

Eseguito colloquio multidisciplinare con colleghi ginecologi, Dott. Spelzini e dott. Tormentino, e neonatologa, dott.ssa Ancora

Discussa correlazione del quadro attuale con anamnesi ostetrica e neonatale del primogenito

Programmata RM fetale lunedì 29/1

Aggiornamento 07/02

In data odierna eseguito colloquio multidisciplinare con colleghi ginecologi, Dott. Spelzini e dott. Tormentino, e

neuropsichiatra infantile, dott.ssa Sarajlija, relativamente all'esito della RM fetale e al timing del parto

La RM fetale ha rilevato una riduzione delle dimensioni delle strutture cranio-cerebrali in rapporto all'età gestazionale con diametri AP e LL inferiori al 5°p come una biometria delle strutture cerebellari lievemente al di

OSPEDALE RIMINI . - 47921 RIMINI (RN)

Copia informatica del referto informatico archiviato presso la struttura sanitaria AUSL della Romagna
Per ogni informazione o chiarimento sugli aspetti medici, può rivolgersi al suo medico curante.

29 sett +3 gg:

Amnioriduzione

Cariotipo: 46XY

ArrayCGH: negativo

30 sett +4 gg:

RM cerebrale:

biometria cranio-
cerebrale e

cerebellare <5° pc +
ritardo processo di
solcazione

...Gli accertamenti al 1° ricovero

O. di Genetica Medica AMB. GENETICA CLINICA - Rimini
Direttore ALBERTO SENSI
GENETICA MEDICA

sotto dei limiti inferiori per l'età gestazionale e un ritardo del processo di solcazione; nei limiti della norma le dimensioni del sistema ventricolare.

Tale esito, pur identificando un ritardo di sviluppo delle strutture cerebrali in termini di dimensioni globali e solcazione, risulta ancora aspecifico e non permette di giungere attualmente ad un inquadramento diagnostico definito; risulta importante in senso diagnostico e prognostico una rivalutazione alla luce dell'evoluitività del quadro cerebrale attuale.

Controllo ecografico 31+0 (01/02) Biometrie fetali al 5° centile per CC, <5° DBP, 40°p CA e femore. LA normale, flussimetria regolare.

Relativamente alla storia clinica del secondogenito risultano sovrapponibili il rilievo di polidramnios e il tracciato caratterizzato da variabilità ridotta, tuttavia non è confrontabile il quadro cerebrale poiché non valutato nel caso del secondogenito

Esami genetici:

- arrayCGH risultato negativo (referto in allegato)

- In corso cariotipo da cultura di liquido amniotico e analisi materna del gene DMPK

L'analisi cromosomica molecolare non ha permesso di rilevare microdelezioni o microduplicazioni cromosomiche. In caso di normalità delle indagini genetiche in corso (cariotipo e DMPK materno) e in considerazione del quadro clinico attuale di incerta definizione non risultano proponibili ulteriori accertamenti genetici in corso di gravidanza. Ulteriori accertamenti diagnostici (imaging cerebrale, esami metabolici, biochimici e genetici) saranno valutati alla nascita del piccolo in accordo con i colleghi neonatologi e neuropsichiatri

Prosegue controlli ecografici come programmato con ambulatorio GAR

Data Referto: 07/02/2018

Il Medico Specialista
DONATI ILARIA

Testi Aggiuntivi:

Cariotipo risultato maschile normale

Analisi DMPK (distrofia miotonica tipo 1) per la consultanda risultata negativa, cioè normale (referto in allegato)

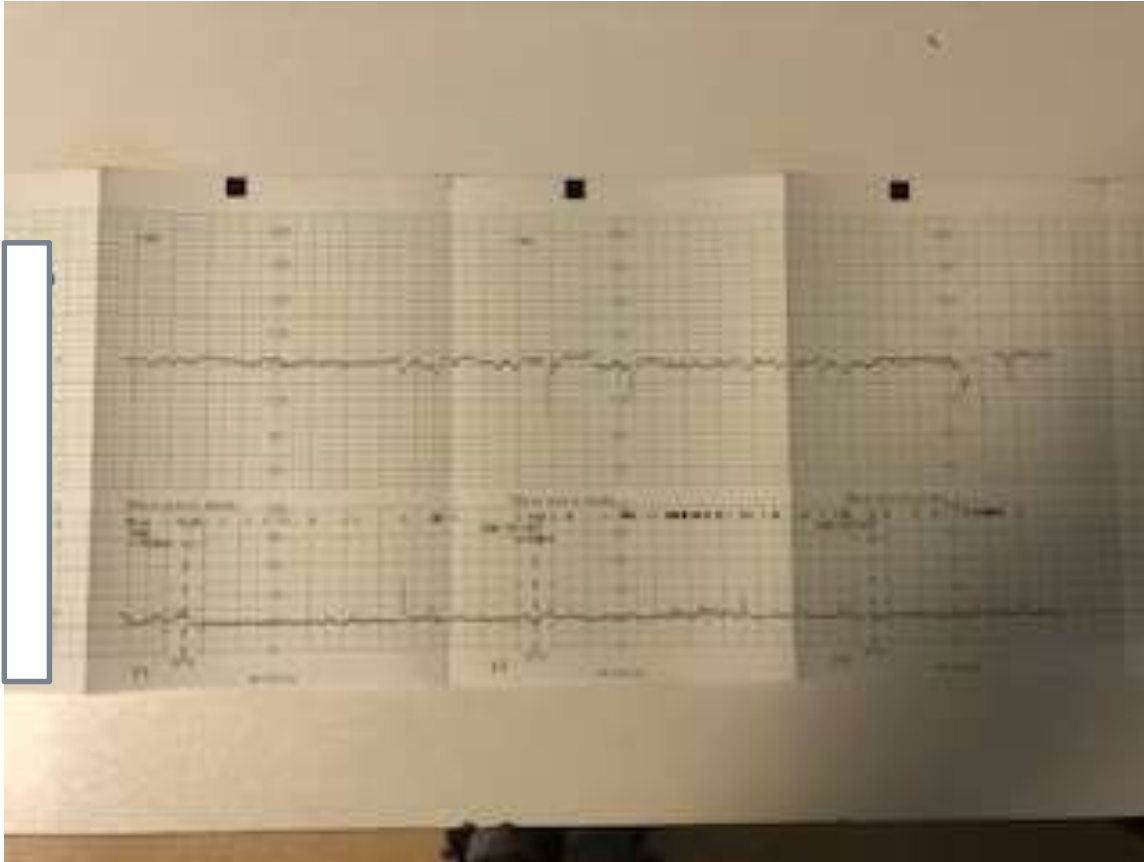
Come sopra discusso la consulenza verrà aggiornata dopo la nascita del piccolo

Data Testo aggiuntivo: 22/02/2018

Il Medico Specialista
DONATI ILARIA

Analisi DMPK negativa

...NST



CTG caratterizzato da variabilità ridotta ed assenza di accelerazioni: caratteristiche CTG sovrapponibili alla precedente gravidanza.

...I controlli ecografici

 **SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Via De Gasperi, 8 - 48121 Ravenna - P.I./C.F. 02483810392

OSPEDALE DI RIMINI
Dipartimento Materno Infantile
RN Ginec.Ost. Ambulatori
Direttore Dott. Spelzini Federico

Eco 31 sett:
Biometria 5° pc

Data ultima mestr. 05/07/2017
Sett. grav. 30+1 gg

Data ultima mestr. ecog. 29/06/2017
Sett. grav. ecog. 31+0 gg

REFERTO

Indicazione: controllo per valutazione LA

Conclusioni:

Feto podalico, BCF e MAF presente. LA regolare, falda massima di 82 mm.
Biometrie fetali al 5 centile per CC, DBP < al 5°centile - CA e femore al 40°centile.
LA regolare.
Flussimetria art.ombelicale regolare.
All'ecografia morfologica biometrie fetali corrispondenti.

Trattasi pertanto di una condizione di feto piccolo per l'epoca gestazionale "SGA".

Si informa e si discute con la pz le eventuali possibilità:

- feto piccolo per l'epoca gestazionale "SGA"
- possibile evoluzione nei controlli serati di una condizione di restrizione della crescita fetale "IUGR"
- possibile associazione con anomalie cromosomiche e/o sindromi per cui si consiglia studio del cariotipo fetale che la pz ha eseguito ed è in corso di refertazione.

In attesa di refertazione RMN encefalo

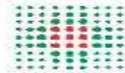
N. feti 1 PARAMETRI BIOMETRICI FETO N. 1

Parametro	Misura u.m.	Valore	Cent.	Valore	Cent.	Valore	Cent.	Valore	Cent.	Valore	Cent.
CC	262.00 mm	267.00	3	276.00	10	293.00	50	310.00	90	319.00	97
CA	239.00 mm	236.00	3	249.00	10	271.00	50	294.00	90	306.00	97
Peso	1326.33 gr	1306.00	3	1454.00	10	1751.00	50	2048.00	90	2196.00	97
DBP	74.00 mm	75.00	5	82.00	50	89.00	95				
Femore	58.00 mm	52.00	3	55.00	10	60.00	50	65.00	90	68.00	97

Legenda: CC: Circonferenza cefalica - CA: Circonferenza addominale - Peso: Stima del peso - DBP: Diametro biparietale - Femore: Lunghezza del femore



...I controlli ecografici



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Via De Gasperi, 8 - 48121 Ravenna - P.I./C.F. 02483810392

OSPEDALE DI RIMINI
Dipartimento Materno Infantile
RN Ginec.Ost. Ambulatori
Direttore Dott. Spelzini Federico

Eco 32 sett

Data ultima mestr. 05/07/2017
Sett. grav. 31+1 gg

Data ultima mestr. ecog. 29/06/2017
Sett. grav. ecog. 32+0 gg

REFERTO

Indicazione: follow-up per esclusione polidramnios

Feto singolo cefalico, BCF e MAF presenti. Al controllo odierno il LA è aumentato rispetto al precedente controllo. Polidramnios con falda massima di 92 mm. Flussimetria fetale nella norma AO PI 1,24. Eseguito NST

Si informa di contattare in caso di dispnea ingravescente, astenia, disfagia o attività contrattile uterina, per controllo prima di una settimana volto ad escludere la ricomparsa del polidramnios.

In data 07/02/18 eseguito counseling con dott. Spelzini, dott.ssa Donati (UO Genetica), dott.ssa Saralijilia (UO Neuropsichiatria)

Si discute il referto della RM encefalo fetale "ritardo per l'epoca gestazionale del processo di solcazione, strutture cerebellari biometrie al di sotto dei limiti"

Si illustra che il quadro morfologico cerebrale è ascrivibile ad un reperto di possibile evoluzione in patologia della migrazione-girazione e che in tal caso se confermato in epoca post-natale tale condizione può associarsi ad alterazioni dello sviluppo psico-motorio, tuttavia in epoca prenatale non è possibile avere informazioni prognostiche. Tale quadro potrebbe far parte di condizioni metaboliche-genetiche non diagnosticabili in epoca prenatale e non evidenziabili con le metodiche di studio genetico effettuate (aCGH) che è risultato nella norma.

In caso di stabilità del quadro ecografico e delle condizioni materni si propone come timing del parto circa 38 settimane, ed espletamento del parto mediante TC elettivo.

Data, 08/02/2018

Medico Esaminatore
TORMETTINO BENIAMINO
TRMBMN83E13F839M

Copia informatica del referto informatico archiviato presso la struttura sanitaria di Rimini.
Per ogni informazione o chiarimento sugli aspetti medici, può rivolgersi al suo medico curante.



...I controlli ecografici

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Via De Gasperi, 8 - 48121 Ravenna - P.I./C.F. 02483810392

OSPEDALE DI RIMINI
Dipartimento Materno Infantile
RN Ginec.Ost. Ambulatori
Direttore Dott. Spelzini Federico

Data ultima trimestr. 05/07/2017 Data ultima trimestr. ecog. 29/06/2017
Sett. grav. 32+1 gg Sett. grav. ecog. 33+0 gg

REFERTO

Indicazione: follow-up per esclusione polidramnios

Feto singolo cefalico, BCF e MAF presenti.

Al controllo odierno il LA è aumentato rispetto al precedente controllo.

Polidramnios con falda massima di 133 mm. AFI 33 cm.

Flussimetria fetale nella norma AO PI 1,25.

Crescita fetale < al 3 centile per l'epoca gestazionale, con CC < a -2 DS, ma superiore a -3 DS

Somministrato 12 mg Bentelan i.m. da ripetere domani ore 13.

Torna sabato 17 per ricovero presso nostra UO

N. feti 1 PARAMETRI BIOMETRICI FETO N. 1

Parametro	Misura	u.m.	Valore	Cent.	Valore	Cent.	Valore	Cent.	Valore	Cent.	Valore	Cent.
CC	266.60	mm	280.00	3	290.00	10	308.00	50	326.00	90	336.00	97
CA	254.60	mm	253.00	3	267.00	10	291.00	50	315.00	90	329.00	97
Peso	1580.04	gr	1613.00	3	1795.00	10	2162.00	50	2529.00	90	2711.00	97
DBP	77.40	mm	80.00	5	87.00	50	94.00	95				
Femore	61.90	mm	55.00	3	58.00	10	64.00	50	70.00	90	73.00	97

Legenda: CC: Circonferenza cefalica - CA: Circonferenza addominale - Peso: Stima del peso - DBP: Diametro biparietale - Femore: Lunghezza del femore

Data: 15/02/2018

Medico Esaminatore
TORMETTINO BENIAMINO
TRMBMN83E13F839M

Copia informatica del referto informatico archiviato presso la struttura sanitaria di Rimini.

Via Settembrini, 2 47900 - RN - Tel. 0541705111

Pag. 1/2
Data stampa 15/02/2018 12:45



LR201800325002054947

Eco 33 sett:
Biometria <
3° pc con
microcefalia

... Gli accertamenti al 2° ricovero

- Ricovero a 33 sett + 3 gg per monitoraggio polidramnios e programmazione timing del parto.
- All'ingresso: falda max di 13 cm. Paziente dispnoica. Eseguita amnioriduzione con aspirazione di 1500 cc di liquido.
- Ecografia ostetrica a 34 sett: feto singolo dotato di BCF e MAF in presentazione cefalica, falda max di 10 cm.

... Il TC

TC elettivo in data 26/02/2018 a 34 sett + 4 gg

Ore 13:31 inizio TC

Ore 13:43

Estrazione di feto vitale

Disinezione della parete addominale. Incisione trasversale sulla pregressa cicatrice laparatomica. L'apertura della parete addominale risulta difficoltosa per aderenze del pregresso taglio cesareo. In particolare la vescica è attaccata in alto da aderenze e il peritoneo parietale è adeso al viscerale dell'utero. Si lisano le aderenze in parte si abbassa la vescica e si incide trasversalmente l'utero. Nella incisione della parete anteriore si assiste alla fuoriuscita di abbondante quantità di sangue per varici e successiva perdita dovuta alla incisione della placenta in sede anteriore. Si incidono le membrane con fuoriuscita di abbondante quantità di liquido amniotico limpido, circa 1000 cc. Estrazione di un feto in presentazione cefalica che si affida subito alle cure dei neonatologi presenti sala operatoria. Secondamento manuale con invio della placenta (peso 244 g) per esame istologico. Sutura della parete uterina in doppio strato previo allacciamento degli angoli. Punti emostatici di sutura. Pulizia della cavità addominale. Sutura del peritoneo. Sutura della fascia muscolare in continua. Sutura della cute in intradermica con filo riassorbibile. Urine normocromiche. Perdita ematica stimata circa 2000 cc.

Ore 14:30 Uscita dalla S. O.

... Istologico della placenta

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

AZIENDA SANITARIA LOCALE DELLA ROMAGNA
DIPARTIMENTO DI ANATOMIA PATOLOGICA, MEDICINA
TRASFUSIONALE E DI LABORATORIO
UNITA' OPERATIVA DI ANATOMIA PATOLOGICA E CITOLOGIA
PRESIDIO OSPEDALIERO DI RIMINI
Direttore: Dott. Giulio Rossi

NOTIZIE CLINICHE

Pregresso TC, sospetta malformazione feta, polidramnios, IUGR in II gravida alla 34 settimana + 4 giorni

MATERIALE INVIATO

Placenta e annessi fetali

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Placenta pervenuta intera.

Disco coriale di cm 19x11 e di g 244 (atteso per la 34 settimana di gestazione: gr 381+/- 84, sec. Boyd T et al, in AFIP 1999, Placental Pathology); spessore massimo cm 2,4 e spessore minimo cm 1.

Tratto di cordone ombelicale della lunghezza di cm 16, ad inserzione centrale, con n° 3 vasi, spessore massimo cm 1,5, spessore minimo 1,2 e con n° 0,1 giri/1 cm (ipercoiling: >0,3giri/1 cm; ipocoiling 0,07 giri/1cm).

Membrane: di colorito giallastro

Superficie fetale: regolari

Superficie materna: regolari

Altezza nulla di rilevante a carico del parenchima.

DIAGNOSI

CORDONE E MEMBRANE INDENNI DA LESIONI DI RILIEVO.

PARENCHIMA CON DEPOSITI CALCIFICI E VILLI IPEREMICI A MORFOLOGIA COERENTE CON L'ETA' GESTAZIONALE.

Data 02/03/2018

Il Medico
Dott.ssa Mirca Valli

Unità Operativa di Anatomia Patologica e Citologia, Via Settembrini 2 - 47900 Rimini Tel 0541-705230 Fax 0541-705973
Paziente BALESTRI ALICE - Esame IS-1-04691 - Pag 1 / 1 02/03/2018 valim 02/03/2018 11:07:11

Referto firmato digitalmente in data 02-03-2018 alle ore 11:07 da MIRCA VALLI

... Il neonato

- Sesso maschile
- Depressione cardiorespiratoria ed ipertono; necessita' di intubazione, rianimazione cardiopolmonare e somministrazione di adrenalina. Crisi convulsive durante le manovre di rianimazione.
- Apgar a 1' 3; a 5' 6; a 10' 7
- Peso 10° percentile
- Lunghezza 25 - 50° percentile
- Circonferenza cranica - 2DS

... L'esame obiettivo del neonato

Fenotipo:

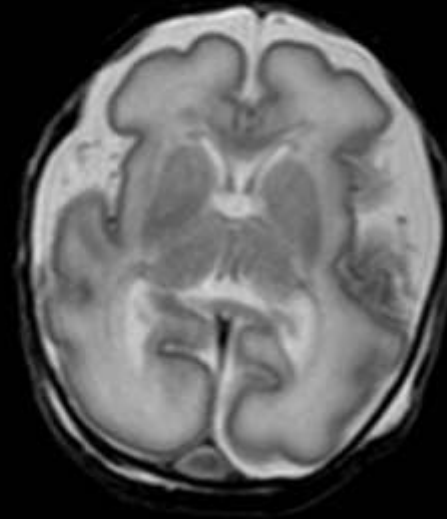
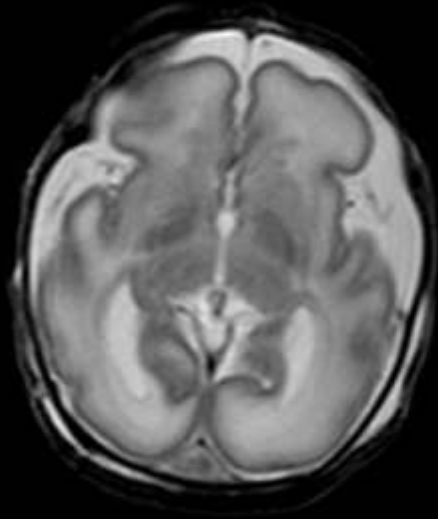
- microcefalia con rilievo della sutura coronale
- non dismorfismi significativi

... Il quadro clinico del neonato

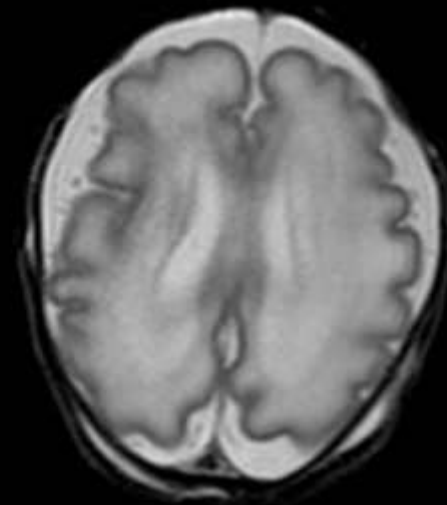
- Necessità di ventilazione meccanica.
- Quadro neurologico caratterizzato da ipertono ed assenza di reattività. Crisi convulsive refrattarie alle terapie.
- Tracciato EEG ipovoltato con caratteristiche di disorganizzazione e dismaturità.
- Progressiva insufficienza multiorgano fino all'exitus.

... Indagini eseguite

- Esami metabolici di II livello (dosaggio aminoacidi plasmatici ed urinari, acidi organici urinari, acilcarnitine): non significative alterazioni di specifica malattia metabolica.
- Ecocardio: escluse malformazioni maggiori
- Ecoaddome: idroureteronefrosi bilaterale
- Foo: nella norma



RM cerebrale: difetto delle solcazioni cerebrali scarsamente rappresentate in sede fronto-parietale e pressochè inesistenti in sede temporo-occipitale da ambo i lati, con diffusa iperintensità del segnale nelle sequenze a TR lungo della sostanza bianca di entrambi gli emisferi cerebrali... appaiono ampi gli spazi liquorali periencefalici sia in sede sopra che sottotentoriale in relazione ad atrofia. Spettroscopia (SV 31): netta riduzione del picco del NAA e della Creatina".



... Indagini eseguite

Sequenziamento esomico (NGS):

2 mutazioni in eterozigosi composta del gene **ADSL** responsabile della produzione dell'enzima **Adenilsuccinato Liasi** (metabolismo delle purine); una mutazione **c1277G>A** di origine materna, più frequentemente descritta nei deficit di Adenilsuccinato liasi ad esordio prenatale ed una **c1369-3C>G** di origine paterna non descritta ma sicuramente patogenetica in quanto altera lo splicing del mRNA

... Autopsia

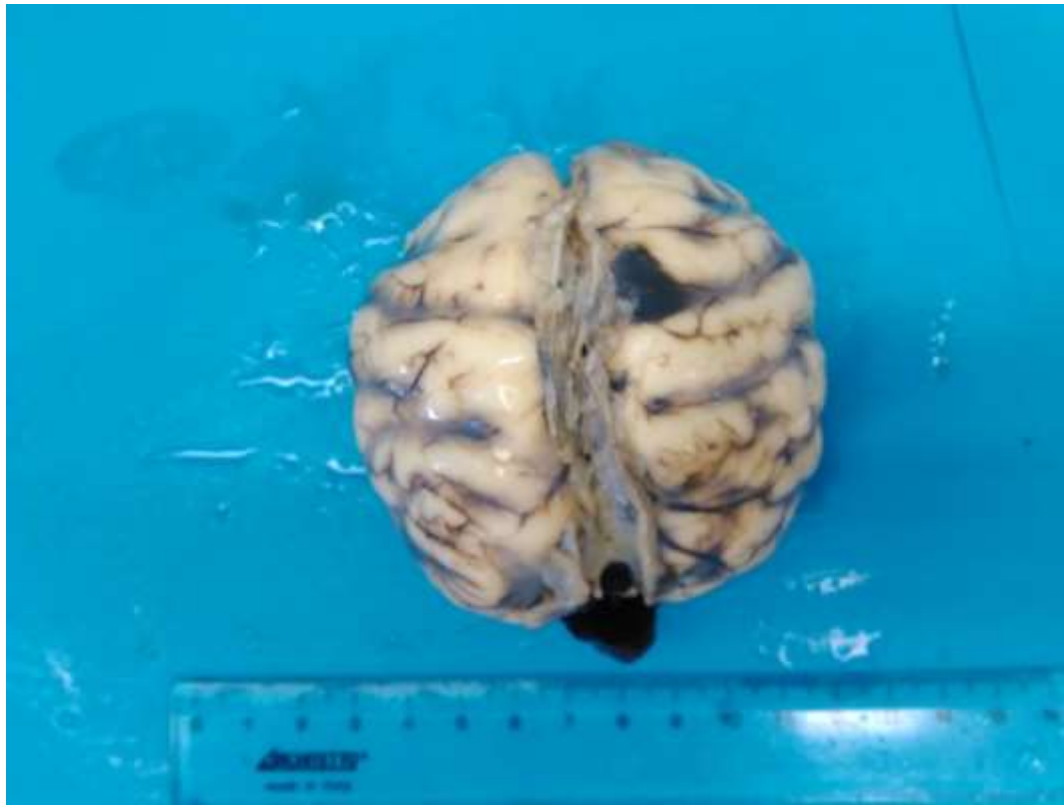


Microcefalia
con occipite
piatto

Micrognatia

Elice
semplificato
bilateralmente

... Autopsia



Encefalo di
basso peso

Microcefalia

Ematoma
parietale e
nella fossa
posteriore

Circonvoluzioni
grossolane

... Autopsia



Corpo calloso
presente

Circonvoluzioni
grossolane

... Autopsia



Ectasia della pelvi da
ingnocchiamento
dell'uretere

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Neonato di sesso maschile. Peso: g 1813,7

Lunghezza vertice-coccige cm 28,5; lunghezza vertice-tallone cm 17,4; piede cm 6,2; circonferenza occipito-frontale cm 28,5; diametro bi-parietale cm 16,5; diametro fronto-occipitale cm 9,9; circonferenza toracica cm 28,7; circonferenza addominale cm 23,4; distanza canto interno cm 1,6; distanza canto esterno cm 7; lunghezza mano cm 3,8.

Encefalo g 198 (fissato, corrispondente a 31-32 settimane); Timo g 5; cuore g 10; polmoni g 51; Fegato g 59; Milza g 59; Milza g 7; Surreni g 1,8.

Neonato caratterizzato da : circonferenza cranica di piccole dimensioni, micrognatia, orecchie dismorfiche, pervietà delle coane e del canale anale.

ESAME INTERNO:

Cuore-Polmoni. Situs solitus, quattro camere, setti integri, dotti Botallo pervio; non anomalie dei grossi vasi. Polmoni marezati al taglio. Il polmone sinistro ha 3 lobi; non evidenza di isomerismo.

Apparato Gastro-Enterico: regolare.

Inginocchiamento dell'uretere sinistro con pelvi renale omolaterale lievemente dilatata; surreni in sede; testicoli addominali.

Encefalo di basso peso con alterazioni dell'circonvoluzioni da alterata opercolizzazione con riduzione dell'circonvoluzioni rispetto all'epoca; seno sagittale, troculare e tentorio con emorragia.

Rif.Bibl: Anatomic Pathology/FETAL AND NEONATAL AUTOPSY STANDARDS. Quantitative standards for Fetal and Neonatal Autopsy,

DESCRIZIONE MICROSCOPICA

Polmoni: maturazione regolare gli alveoli contengono cellule amniotiche e meconio; non evidenza di membrane ialine.

Reni con maturazione regolare; modica ectasia della pelvi.

I surreni pesano g 1,8 come a 28 settimane di gestazione. Istologicamente, mostrano normale rappresentazione delle zone definitiva (che si sta organizzando in glomerulare) e fetale. Rarissime le cellule citomegaliche.

Un testicolo appare atrofico (regressione testicolare monolaterale).

Encefalo: peso fissato g 198 corrispondente a 31-32 settimane.

Emorragia sub-aracnoideale in zona parietale destra (al vertice), nel seno sagittale, nella tronculare e nel tentorio con lieve sopraelevazione del cervelletto; emorragie nella zona germinale sub-ventricolare ippocampale.

Cervelletto: lunghezza cranio-caudale del verme: cm 1,4 (come a 22-23 settimane di gestazione dove tale valore misura mm 14,2+/-1,6); la foliazione è normale con solchi accentuati come da atrofia

Tessuto muscolare striato regolare; non evidenza di lesioni da accumulo.

DIAGNOSI

NEONATO DI SESSO MASCHILE CON DIMORFISMO FACCIALE, ECTASIA DELLA PELVI BILATERALE E ATROFIA TESTICOLARE MONOLATERALE.

L'ENCEFALO È DI BASSO PESO PER L'EPOCA E MOSTRA ATROFIA CEREBRALE E CEREBELLARE CON "RITARDO" DELLA OPERCOLIZZAZIONE E RIDUZIONE DEL NUMERO DELLE CIRCONVOLUZIONI RISPETTO ALL'EPOCA.

Vengono inviati dalla Neonatologia frammenti di tessuto per diagnosi tramite ESOMA con il seguente risultato:

DEFICIT DI ADENILSUCCINATO LIASI.

Il caso è stato condiviso con la Dott.ssa S. Zago, Anatomia Patologica Dir.Dott. G.Rossi, Ospedale S. Maria delle Croci Ravenna.

... Diagnosi

- Il quadro clinico è compatibile con la diagnosi di **Deficit di Adenilsuccinato Liasi** ad esordio perinatale.
- Le **stesse mutazioni** sono state riscontrate nel DNA estratto dalla Guthrie Card del fratellino deceduto.
- Il rischio di ricorrenza stimato è del 25%.

Adenylosuccinate lyase deficiency

Agnieszka Jurecka · Marie Zikanova · Stanislav Kmoch · Anna Tytki-Szymańska

Received: 23 May 2014 / Revised: 17 July 2014 / Accepted: 23 July 2014 / Published online: 12 August 2014
© The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Adenylosuccinate lyase (ADSL) deficiency is a defect of purine metabolism affecting purinosome assembly and reducing metabolite fluxes through purine *de novo* synthesis and purine nucleotide recycling pathways. Biochemically this defect manifests by the presence in the biologic fluids of two dephosphorylated substrates of ADSL enzyme: succinylaminoimidazole carboxamide riboside (SAICAr) and succinyladenosine (S-Ado). More than 80 individuals

with ADSL deficiency have been identified, but incidence of the disease remains unknown. The disorder shows a wide spectrum of symptoms from slowly to rapidly progressing forms. The fatal neonatal form has onset from birth and presents with fatal neonatal encephalopathy with a lack of spontaneous movement, respiratory failure, and intractable seizures resulting in early death within the first weeks of life. Patients with type I (severe form) present with a purely neurologic clinical picture characterized by severe psychomotor retardation, macrocephaly, early onset of seizures, and autistic features. The slowly progressing form has also been

described (type II, moderate or mild form), as having later onset, usually within the first years of life, slight to moderate psychomotor retardation and transient contact disturbances. Diagnosis is facilitated by demonstration of SAICAr and S-Ado in extracellular fluids such as plasma, cerebrospinal fluid and/or followed by genomic and/or cDNA sequencing and characterization of mutant proteins. Over 50 ADSL mutations have been identified and their effects on protein biogenesis, structural stability and activity as well as on purinosome assembly were characterized. To date there is no specific and effective therapy for ADSL deficiency.

Abbreviations

ADSL	adenylosuccinate lyase deficiency
AICAR	aminoimidazole carboxamide ribotide
CSF	cerebrospinal fluid
HPLC	high-pressure liquid chromatography
MRI	magnetic resonance imaging
MS/MS	tandem mass spectrometry
PP	purine and pyrimidine
SAICAR	succinylaminoimidazole carboxamide ribotide
SAICAr	succinylaminoimidazole carboxamide riboside
S-Ado	succinyladenosine
TLC	thin layer chromatography

Definition

Adenylosuccinate lyase deficiency (OMIM 103 050) is an autosomal recessive defect of purine metabolism. It was first described in 1984 by Jaeken and van den Berghe (Jaeken and Van den Berghe 1984), who found succinylpurines in the cerebrospinal fluid (CSF), plasma, and urine of three patients with severe psychomotor delay and autistic features.

Communicated by: Jask Jaeken

References to electronic databases: adenylosuccinate lyase deficiency: OMIM 103 050. Adenylosuccinate lyase: EC 4.3.2.2.

Disorder name with synonymic: Adenylosuccinate lyase deficiency; ADSL deficiency; adenylosuccinate deficiency

A. Jurecka (✉)
Department of Genetics, University of Gdańsk, ul. Wita Stwosza 59,
80-108 Gdańsk, Poland
e-mail: ajurecka@gmail.com

M. Zikanova · S. Kmoch
Institute of Inherited Metabolic Disorders, First Faculty of Medicine,
Charles University, General University Hospital, Prague, Czech
Republic

A. Tytki-Szymańska
Department of Pediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases, The
Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

... Conclusioni finali

Il caso clinico descritto evidenzia come una diagnosi di patologia neonatale difficile e rara possa essere preannunciata e rivelata da una storia ostetrica altrettanto complessa.

*CERTO CHE TI FARO' DEL MALE.

CERTO CHE ME NE FARAI

CERTO CHE CE NE FAREMO.

MA QUESTA E' LA CONDIZIONE STESSA DELL'ESISTENZA.

FARSI PRIMAVERA, SIGNIFICA ACCETTARE

IL RISCHIO DELL'INVERNO.

FARSI PRESENZA, SIGNIFICA ACCETTARE

IL RISCHIO DELL'ASSENZA.*

Il Piccolo Principe



LA STORIA DI CARLO

LA STORIA DI CARLO



TU, TU AVRAI DELLE STELLE COME NESSUNO HA...

CHE COSA VUOI DIRE?

*QUANDO TU GUARDERAI IL CIELO, LA NOTTE,

VISTO CHE IO ABITERO' IN UNA DI ESSE,

VISTO CHE IO RIDERO' IN UNA DI ESSE,

ALLORA SARA' PER TE COME SE TUTTE LE STELLE RIDESSERO.

TU AVRAI, TU SOLO, DELLE STELLE CHE SANNO RIDERE!*

E RISE ANCORA.

*E QUANDO TI SARAI CONSOLATO (CI SI CONSOLA SEMPRE),

SARAI CONTENTO DI AVERMI CONOSCIUTO.

SARAI SEMPRE IL MIO AMICO. AVRAI VOGLIA DI RIDERE CON ME.

E APRIRAI A VOLTE LA FINESTRA, COSI', PER IL PIACERE...

E I TUOI AMICI SARANNO STUPITI DI VEDERTI

RIDERE GUARDANDO IL CIELO.

ALLORA TU DIRAI:

SI, LE STELLE MI FANNO SEMPRE RIDERE!

E TI CREDERANNO PAZZO.

T'AVRO' FATTO UN BRUTTO SCHERZO.*

E RISE ANCORA. *SARA' COME SE T'AVESSI DATO,

INVECE DELLE STELLE,

MUCCHI DI SONAGLI CHE SANNO RIDERE...*

Il Piccolo Principe

A voi che tanto abbiamo desiderato...

e tanto amato...

e ameremo per sempre

ovunque ci troveremo.

Mamma e Babbo