

***Difetti del ciclo dell'urea***  
**Una guida per i pazienti, i genitori e i familiari**

*Jane Gick*



## Indice

Introduzione .....	3
Il metabolismo .....	4
Ecco come l'organismo utilizza le proteine.....	4
Quali sono i sintomi? .....	6
Trattamento.....	7
Obiettivi del trattamento.....	7
Trattamenti di emergenza durante la malattia acuta.....	7
Trattamento a lungo termine.....	9
Alimentazione .....	9
Trapianto del fegato .....	10
Farmaci.....	11
In che modo mio figlio/a si è ammalato?.....	11
In che modo avviene tutto ciò?.....	12
Malattia legata al cromosoma X .....	13
Quale futuro per mio figlio/a? .....	14
Gravidanza .....	15
Viaggi.....	16
Glossario .....	17

## Introduzione

A vostro/a figlio/a è stato diagnosticato un difetto del ciclo dell'urea.

All'inizio ogni informazione che riguarda questo tipo di condizione risulta difficile da comprendere, particolarmente in un momento in cui siete ovviamente molto preoccupati, mentre all'improvviso vi vengono fornite tantissime informazioni mediche.

Descrivendo tale condizione in un opuscolo, potrete leggerlo con calma e quindi annotare ogni eventuale domanda importante che potreste desiderare di porre allo specialista, all'infermiera o alla dietista di riferimento.



## Il metabolismo

Per essere delle persone perfettamente in salute dobbiamo nutrire il nostro corpo regolarmente con il cibo, al fine di fornirgli energia e riparare i tessuti.

Gli alimenti che mangiamo sono spezzettati in piccoli pacchetti, che possono poi venire utilizzati per la crescita e la riparazione, ovvero essere immagazzinati in modo da renderli disponibili per i periodi in cui si ha fame, o ancora venire eliminati come rifiuti. Benché tale spiegazione descriva il processo di base, esso è ovviamente assai più complesso.

## Ecco come l'organismo utilizza le proteine

Foods containing protein are eggs, milk, fish, meat, cheese bread etc. During digestion, protein is broken down into smaller molecules or “building blocks” to be transported in the blood and used for growth and tissue repair.



Gli alimenti che contengono proteine sono uova, latte, pesce, carne, pane al formaggio, ecc. Nel corso della digestione le proteine vengono dapprima scisse in piccole molecole o “mattoncini di base”, e poi trasportate nel sangue e utilizzate per la crescita e la riparazione dei tessuti.

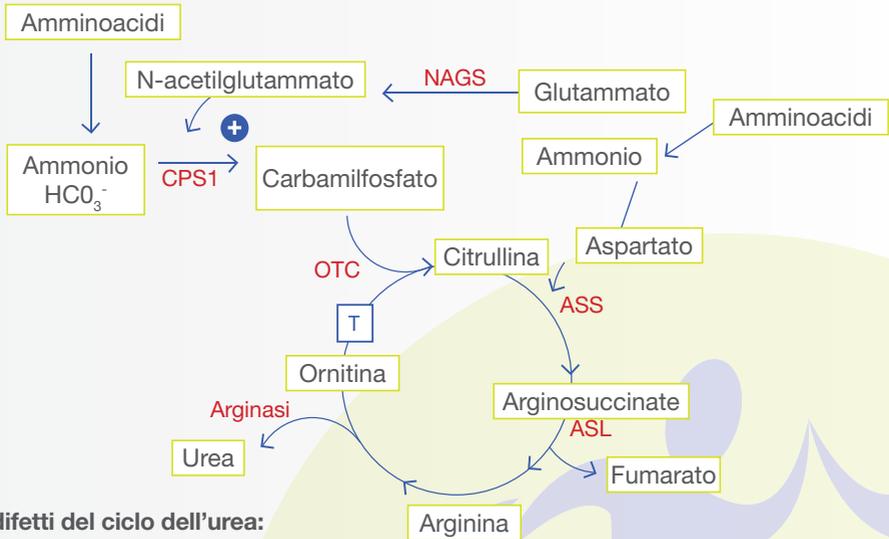
Quello che è iniziato come una sana bistecca o come un bicchiere di latte, dovrà quindi essere scisso in 20 singoli “mattoncini di base” noti come amminoacidi. Questi ultimi viaggiano nel sangue, andando quindi a rifornire le cellule in cui ve ne è necessità. In generale, noi consumiamo molte più proteine di quanto non abbia bisogno il nostro corpo. Pertanto, una volta che abbiamo finito di utilizzare ciò che è necessario, l'eccesso viene scisso dagli enzimi in prodotti più piccoli, comprendenti ammonio e acidi organici. Tuttavia, il corpo non è in grado di tollerare grandi quantità di tali sostanze, e pertanto nel fegato avviene la conversione in formazioni innocue che possono essere poi eliminate.



## Il ciclo dell'urea

Dopo avere spiegato il funzionamento di base del metabolismo proteico, risulta utile apprendere qualcosa in merito al ciclo dell'urea. Come descritto precedentemente, il corpo ha bisogno di un modo per eliminare l'ammonio. Esso si realizza nel fegato attraverso un processo continuo chiamato 'ciclo dell'urea'. Durante il suo svolgimento l'ammonio tossico si trasforma gradualmente in urea, che in seguito verrà eliminata.

Il ciclo dell'urea è controllato da una serie di enzimi. Nei difetti del ciclo dell'urea uno di questi sei enzimi non opera in modo corretto, come si mostra sotto.



### I difetti del ciclo dell'urea:

- **NAGS** – Deficit di N-acetilglutammato sintetasi
- **CPS1** – Deficit di Carbamilfosfato sintetasi
- **OTC** – Deficit di Ornitina transcarbamilasi
- **ASS** – Deficit di Argininosuccinato sintetasi o Citrullinaemia
- **ALL** – Deficit di Argininosuccinato liasi o Aciduria argininosuccinica
- **Arginase** – Deficit di Arginasi

## Quali sono i sintomi?

I sintomi variano da soggetto a soggetto, e possono comparire in età diverse.

Durante la prima settimana di vita un **neonato** può diventare molto sofferente in quanto non può più contare sulla placenta materna per alimentarsi. Una volta che il bambino viene svezzato e l'alimentazione regolarizzata, l'assunzione di proteine può eccedere la capacità del ciclo dell'urea. In una simile situazione i neonati solitamente presentano sonnolenza, respirazione rapida e vomito. E' probabile che si renda necessario un ricovero ospedaliero al fine di abbassare il livello di ammonio nel sangue e aiutare il bambino nella respirazione.



I **bambini** più grandi affetti da un disturbo del ciclo dell'urea possono ammalarsi molto seriamente anche dopo avere trascorso un'infanzia in buona salute e senza alcuna malattia prima di tale deperimento. Questo cosiddetto "scompenso" può essere provocato da una malattia come un raffreddore. A volte anche un improvviso aumento della quantità di proteine ingerite, ad esempio durante una vacanza o a seguito di una fasta può accelerare l'insorgere di questo tipo di sintomi. Quando il medico conduce l'anamnesi è frequente che i genitori, parlando delle abitudini alimentari del loro bambino, lo definiscano schizzinoso e dai gusti difficili, senza rendersi conto del fatto che egli sta selezionando per sé una dieta povera di proteine.

Sono solitamente l'insorgere della malattia in forma acuta e/o il coma, insieme agli indizi rilevati dalla storia dietetica, che spingono a eseguire le indagini necessarie a diagnosticare un difetto del ciclo dell'urea.

Vi è poi un gruppo di pazienti ancora più grandi, spesso **adolescenti**, che presentano episodi cronici di vomito e sonnolenza. Per questi può rivelarsi necessario un breve ricovero ospedaliero, durante il quale vengono loro somministrati fluidi extra, spesso mediante una flebo direttamente in vena. Di norma un medico comincerà verosimilmente a interessarsi al caso soltanto dopo più di un ricovero, arrivando quindi a diagnosticare un difetto del ciclo dell'urea a seguito di ulteriori indagini.



## Trattamento

### Obiettivi del trattamento

L'obiettivo principale del trattamento è quello di mantenere il livello di ammonio nel sangue su valori di sicurezza. Sono diversi i fattori che possono determinare un aumento dell'ammonio nel sangue, tra di essi si annoverano le infezioni o un improvviso aumento della quantità di proteine ingerite. Durante la malattia o nel corso delle infezioni, l'organismo risponde scindendo le sue scorte in modo da fornire energia. Come conseguenza di tale processo, anche le proteine vengono scisse e rilasciate nuovamente nel sangue, e ciò determina a sua volta un aumento del livello di ammonio.



### Trattamenti di emergenza durante la malattia acuta

Qualora il vostro bambino non si senta bene, dovrebbe essere sottoposto a una terapia di emergenza. Quest'ultima si rende necessaria per ogni paziente affetto da un difetto del ciclo dell'urea, compresi coloro che sono colpiti in modo lieve. Tale trattamento varia da soggetto a soggetto.

La terapia di emergenza consiste nella somministrazione di una bevanda energetica ad alto contenuto di glucosio, come ad esempio Maxijul. Questa deve essere assunta nel caso in cui il vostro bambino non stia bene e non sia in grado di tollerare una dieta normale. Si tratta di una soluzione innocua, pertanto, se avete iniziato a far sottoporre il vostro bambino alla terapia di emergenza e il recupero è immediato, essa non causerà nessun effetto collaterale. Grazie all'assunzione di queste calorie supplementari, si evita che l'organismo scinda i suoi stessi tessuti al fine di rilasciare energia e proteine come sopra descritto. Un eventuale ritardo nell'inizio del trattamento può rivelarsi pericoloso. Nel caso in cui abbiate un qualsiasi dubbio, dovrete rivolgervi al vostro Centro di riferimento.



La terapia di emergenza viene prescritta in modo da adattarsi specificamente al vostro figlio/a e sottoposta a regolare riesame, mentre la concentrazione della soluzione viene aumentata con il crescere dell'età e del peso del bambino.

È importante che le istruzioni siano osservate rigidamente durante la malattia, e che il bambino sia in grado di tollerare la soluzione di glucosio con la giusta concentrazione somministrata a intervalli regolari sia di giorno che di notte.

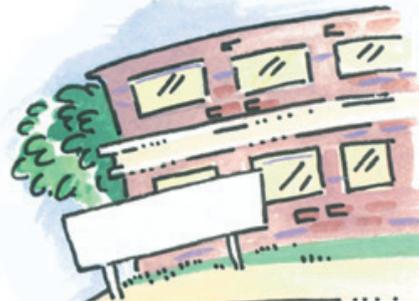
Il vostro Centro di riferimento vi consiglierà sulla terapia di emergenza, fornendovi anche alcune istruzioni scritte.

Qualora il vostro figlio/a, mentre sta seguendo la terapia di emergenza, continui a vomitare e appaia evidente che non presenta segni di ripresa, dovrete:

- rivolgervi al vostro Pediatra e provvedere affinché vi sia un ricovero ospedaliero,
- o recarvi al Pronto Soccorso,
- o telefonare al vostro Centro di riferimento.

All'atto del ricovero la terapia di emergenza, fino a quel momento somministrata per via orale, sarà convertita in una flebo di glucosio direttamente in vena. Questo consentirà allo stomaco di avere una pausa di riposo in quanto non vi sarà più il vomito, e inoltre farà sì che l'assunzione della fondamentale soluzione di glucosio possa essere continuata direttamente in vena. Successivamente si potrà reintrodurre la soluzione di glucosio per via orale seguita da cibi e bevande, tenendo comunque presente la velocità di recupero. Grazie al supporto fornito dalla flebo di glucosio non vi è alcuna necessità di essere troppo frettolosi nell'incoraggiare l'assunzione di grandi quantità di liquidi. Una volta che la situazione cominci a migliorare, è possibile reintrodurre gradualmente gli alimenti e le bevande abituali.

Durante il ricovero ospedaliero si renderà necessario eseguire degli esami del sangue, al fine di accertare che i valori ematochimici si stiano nuovamente normalizzando. Uno di tali esami del sangue serve a misurare la quantità di ammonio. Esso infatti, durante le varie fasi della malattia, può facilmente aumentare, così che risulta essenziale controllarlo con regolarità.



Qualora durante il ricovero ospedaliero il vostro bambino non risponda positivamente alla flebo di glucosio, sarà necessario intraprendere altri trattamenti. Infatti, nel caso in cui si consenta all'ammonio di raggiungere livelli molto elevati, si presentano sonnolenza, irritabilità e confusione, che ci avvertono del coinvolgimento del cervello. Al fine di evitare che ciò avvenga, può rivelarsi necessario somministrare farmaci per via venosa. Il vostro bambino può anche già prendere questi farmaci per bocca. I medicinali utilizzati si chiamano sodio fenilbutirrato, sodio benzoato e N-carbamilglutammato. (La loro azione viene descritta più avanti all'interno del presente opuscolo). Un altro farmaco, l'arginina, è invece impiegato per aiutare il ciclo dell'urea a operare più efficacemente nell'eliminazione dell'ammoniaca. Nel caso in cui, dopo l'introduzione di tutti questi farmaci, vostro figlio/a continui a essere molto sofferente a causa di alti livelli di ammonio nel sangue, sarà necessario trasferirlo in un reparto di terapia intensiva, dove gli verrà allestito un apparecchio per la dialisi. Quest'ultimo agisce filtrando il sangue dello stesso paziente attraverso una apparecchiatura che rimuove l'ammonio in eccesso e indi restituisce il sangue filtrato.



## Trattamento a lungo termine

### Alimentazione

I pazienti a cui viene diagnosticato un difetto del ciclo dell'urea spesso si vedono limitare l'assunzione di proteine alimentari, oppure viene loro raccomandato di essere piuttosto prudenti riguardo alla quantità di proteine consumate.

Limitare le proteine è importante in quanto in tal modo viene ridotto il carico di lavoro che grava sul ciclo dell'urea. Lo scopo è quello di fornire al corpo un apporto di proteine sufficiente a consentire la crescita e la riparazione dei tessuti, ma riducendo al contempo tale quantità al livello che vostro figlio/a può tollerare. E' bene ricordare che la tolleranza proteica decresce con il tempo, poiché con l'aumentare dell'età la velocità di crescita rallenta.

Il vostro Centro di riferimento vi insegnerà il modo in cui calcolare le proteine. Utilizzandolo sarete in grado di controllare e misurare la quantità di proteine



che si possono assumere con l'alimentazione. Tale controllo riguarderà soltanto gli alimenti che contengono proteine, mentre tutti gli altri cibi potranno essere assunti liberamente senza che sia necessario pesarli.

In molti casi, inoltre, l'avversione per il cibo diventa così forte che risulta difficile assumere le calorie sufficienti per bocca. In tali circostanze risulta essenziale l'impiego di un sondino per alimentazione.

Con questa tecnica è possibile somministrare gli alimenti facendo passare un tubicino molto sottile attraverso il naso e lo stomaco, e infatti tali dispositivi si definiscono sondini nasogastrici. Essi non sono però raccomandati per un impiego di lunga durata. Pertanto, qualora divenga chiaro che l'alimentazione mediante sondino dovrà essere protratta per molto tempo, può rendersi necessaria l'introduzione di un sondino per gastrostomia, che viene inserito direttamente nello stomaco. Tale operazione è eseguita sotto anestesia come procedura chirurgica minore. Un piccolo disco in plastica posizionato proprio sotto la pelle tiene fermo il tubicino stesso. Quando il paziente non è collegato a un alimentatore, il tubicino viene chiuso e sopra di esso è possibile indossare i vestiti e coprire così la zona in questione.

## Trapianto del fegato

Il trapianto del fegato viene sempre più impiegato per la gestione dei difetti del ciclo dell'urea nei casi in cui le terapie convenzionali si rivelino difficoltose.

## Farmaci

Parte del trattamento a lungo termine finalizzato a mantenere bassi i livelli di ammonio comporta l'uso di un certo numero di farmaci differenti. Essi vengono utilizzati in varie combinazioni e sono specifici per il singolo paziente. Per certi pazienti non tutti i farmaci sono adatti.

**ARGININA:** si tratta di un amminoacido essenziale localizzato nel ciclo dell'urea. Esso non è usato nella carenza di arginasi. L'assunzione di una quantità supplementare di arginina come terapia farmacologica aiuterà il ciclo dell'urea a funzionare in modo più efficiente.

**ACIDO CARGLUMICO:** è conosciuto anche come **N-CARBAMIL-GLUTAMMATO:** si tratta di un farmaco di scelta nella carenza di N-acetilglutammato (carenza di NAGS) per la riattivazione del ciclo dell'urea. Può essere utilizzato anche quando si sospetta un difetto del ciclo dell'urea come parte del processo di indagine o come prova terapeutica.

**CITRULLINA:** in alcuni pazienti si può sostituire con l'arginina. Non è usato nella citrullinaemia.

**SODIO BENZOATO:** anche questo farmaco riduce la quantità di ammonio, in modo simile al sodio fenilbutirrato.

**SODIO FENILBUTIRRATO:** questo farmaco viene utilizzato per ridurre la quantità di ammonio presente nel sangue.

*È assai importante assumere tutti i farmaci che vi sono stati prescritti dal vostro medico.*

## In che modo mio figlio/a si è ammalato?

I difetti del ciclo dell'urea sono solitamente genetici. Questo significa che non sono causati da un evento che possa essersi verificato durante la gravidanza. I disturbi genetici vengono ereditati, e di seguito si procederà a descrivere lo schema secondo cui il vostro bambino può avere sviluppato questa condizione.

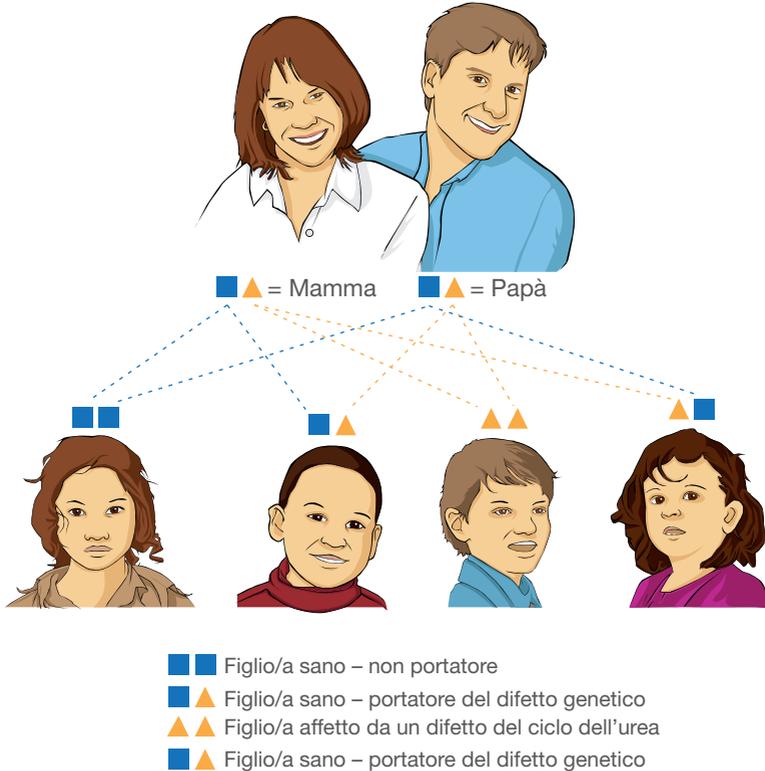
Qualora il gene venga ereditato sia dalla mamma che dal papà, esso è definito come autosomico recessivo.

Nel corpo umano ogni persona porta circa sette difetti nelle sue informazioni genetiche. Nel caso in cui tanto voi quanto il vostro compagno siate portatori dello stesso difetto genetico, ogni volta che rimanete incinta esiste una possibilità su quattro che il bambino nasca con un disturbo del ciclo dell'urea.



## In che modo avviene tutto ciò?

Il diagramma vi mostra come ciò avviene.



Quando un figlio/a viene concepito non vi è modo di prevedere quale sperma e quale ovulo si uniranno per formarlo. All'atto del concepimento un ovulo della mamma e uno sperma del papà si uniscono per sviluppare il feto.

È all'interno del nucleo di ciascuna cellula dell'ovulo e dello sperma che le informazioni che costituiscono il DNA sono immagazzinate su filamenti detti cromosomi. E sono proprio queste le informazioni attraverso cui si può prevedere il colore degli occhi, dei capelli, ecc., del bambino, e nelle quali sono contenute anche eventuali indicazioni riguardanti un disturbo genetico.

## Malattia legata al cromosoma X

Il genere o sesso di una persona è determinato dai cosiddetti cromosomi sessuali. Ne esistono di due tipi: il cromosoma X e il cromosoma Y. Una femmina ha due cromosomi X, mentre un maschio ha un X e un Y.

Uno dei più comuni disturbi del ciclo dell'urea si chiama OTC, abbreviazione di ornithine transcarbamoylase deficiency, ovvero carenza di ornitina transcarbamilasi, e viene ereditata come malattia legata al cromosoma X. Ciò significa che questo tipo di malattia è trasmessa dai genitori al bambino con il cromosoma X. Nel caso in cui il bambino sia una femmina, considerato che le femmine hanno appunto due cromosomi X, l'X sano può compensare il problema legato all'X deficitario. Al contrario, poiché i maschi dispongono di un solo cromosoma X, esso non può essere compensato da un X normale come avviene nelle femmine, e la conseguenza è che nei maschi tale malattia tende a presentarsi in modo più grave. Occasionalmente può anche capitare che un soggetto sviluppi un difetto del ciclo dell'urea che non è ereditario. In questi casi il rischio che eventuali futuri figli sviluppino la malattia è estremamente ridotto. In tutti i disturbi del ciclo dell'urea è quindi importante rivolgersi a un genetista, in modo da stabilire se tale condizione si sia sviluppata in modo indipendente o sia stata ereditata.

Vi sarà pertanto offerta la possibilità di incontrare un genetista per parlare delle condizioni di vostro figlio/a.



## Quale futuro per mio figlio/a?

Come descritto in precedenza, il livello di gravità dei difetti del ciclo dell'urea è assai variabile. In alcuni casi tale condizione è così lieve che è sufficiente che il bambino venga visitato da uno specialista una volta all'anno. Con questo gruppo di pazienti la visita annuale consente al medico di tenersi aggiornato sugli eventuali cambiamenti che possano verificarsi a mano a mano che il paziente cresce. Con l'aumentare dell'età può inoltre rivelarsi necessario ridurre l'apporto di proteine e iniziare ad assumere farmaci.

Per quei pazienti affetti da una forma severa è invece fondamentale essere regolarmente visitati e sottoposti a valutazione da parte di medici esperti di metabolismo. È probabile che un paziente affetto da una forma più grave di tale malattia abbia bisogno, in un secondo tempo, di servizi speciali al fine di accedere a vari specialisti oltre al medico del metabolismo. Ciò comprende operatori sociali di sostegno, terapia di rieducazione della parola, fisioterapia, pediatri di comunità, infermiere pediatriche, ecc.

È possibile inoltre che i pazienti colpiti in modo grave presentino delle difficoltà di apprendimento, e pertanto per essi può rendersi necessaria una valutazione volta proprio ad accertare se l'educazione che ricevono sia adeguata alle loro capacità di apprendimento.

## Gravidanza

Mentre i difetti del ciclo dell'urea si considerano come malattie piuttosto gravi, i relativi trattamenti vengono perfezionati in modo costante, e la ricerca in corso indica che la prognosi a lungo termine per i pazienti sta migliorando. Ovviamente, tutto ciò dipenderà sempre dal tipo e dalla gravità della malattia che il singolo individuo presenta.

Nelle persone sane aspettare un bambino comporta una significativa quantità di stress e affaticamento per il corpo. In una donna affetta da un difetto del ciclo dell'urea, le ripercussioni di una gravidanza faranno aumentare questo livello di stress e potranno causare dei problemi sia alla madre che al bambino qualora non vengano opportunamente affrontate.

È consigliabile che tutte le donne che abbiano rapporti sessuali prendano adeguate precauzioni e utilizzino idonei mezzi contraccettivi. Ove possibile, tutte le gravidanze dovrebbero venire pianificate, mentre già prima del concepimento dovrete rivolgervi al vostro consulente specialista per ricevere l'opportuna assistenza.

Durante la gravidanza dovrete essere assistite sia dal vostro Centro di riferimento che dal personale ostetrico locale. Questo fa sì che nel corso dell'intera gravidanza la madre e il bambino ricevano il massimo sostegno possibile. È inoltre probabile che veniate sottoposte a un monitoraggio più accurato, e che una parte del trattamento, probabilmente l'alimentazione o i farmaci, venga modificata.



## Viaggi

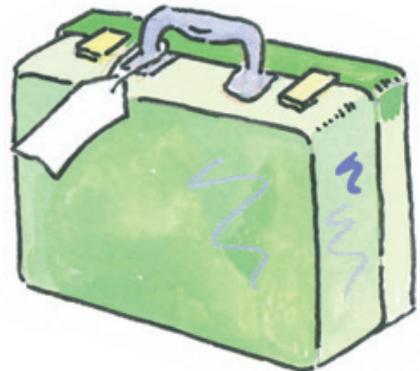


I viaggi rappresentano una parte assai importante della vita quotidiana, pertanto non dovrebbe sussistere alcun ostacolo in tal senso per le persone affette da un difetto del ciclo dell'urea. Tuttavia è saggio prendere ogni ragionevole precauzione qualora si stia pianificando un viaggio lungo o si desideri andare all'estero.

Inoltre, può avere senso verificare che la vostra destinazione disponga localmente di idonee strutture mediche nel caso in cui vi ammaliate mentre siete lontani da casa.

È assolutamente necessario continuare con la vostra dieta e i vostri farmaci durante il viaggio, e assicurarsi di avere scorte sufficienti per tutta la sua durata.

Dovreste anche portare con voi alcune informazioni riguardanti la natura della vostra malattia, che possono esservi fornite dal vostro Centro di riferimento. A tale scopo esistono poi dei libretti sanitari d'emergenza per le UCD (Usual Childhood Disease, ovvero Normali Malattie dell'Infanzia), i quali contengono informazioni specifiche sulla vostra condizione e sul relativo trattamento. In caso di permanenze all'estero di maggiore durata, è possibile che il vostro Centro di riferimento sia in grado di indicarvi un Centro locale che possa occuparsi di gestire l'assistenza di cui abbiate bisogno.



## Glossario

**Acuto:** con insorgenza improvvisa, grave

**Amminoacidi:** i mattoncini di base delle proteine

**Ammonio:** sottoprodotto tossico della scissione che avviene nelle proteine all'interno del corpo

**Cronico:** di lungo termine

**Scompenso:** un termine metabolico che descrive l'insorgere di una malattia a seguito della quale il corpo procede alla scissione delle proteine immagazzinate all'interno delle cellule e dei tessuti. Solitamente tale processo è provocato da diarrea e vomito, o da una lieve infezione.

**Eliminazione:** il modo in cui il corpo elimina sostanze tossiche attraverso l'urina o le feci

**Enzima:** una sostanza chimica presente nel corpo che consente alle reazioni chimiche di svolgersi in modo più veloce

**Gastrostomia:** l'impiego di un sondino per alimentazione che viene fatto passare direttamente attraverso la parete dello stomaco

**Intravenoso:** in una vena

**Sondino nasogastrico:** un tubo per alimentazione che passa attraverso il naso e arriva allo stomaco

**Oralmente:** per bocca

**Pediatria:** un medico la cui preparazione si concentra specificamente sull'assistenza ai bambini

**Urea:** l'ammonio viene trasformato in urea, la quale è meno tossica e può essere eliminata attraverso l'urina

Per ottenere maggiori informazioni e contattare le organizzazioni di genitori, visitate il sito [www.e-imd.org](http://www.e-imd.org)

Qualora abbiate eventuali dubbi in merito al vostro trattamento o a un qualsiasi altro aspetto relativo ai difetti del ciclo dell'urea, vi preghiamo di rivolgervi al vostro Centro di riferimento.

Il presente opuscolo nasce nell'ambito del progetto E-IMD che ha ricevuto fondi dall'Unione Europea nel quadro del Programma per la Salute. Per ulteriori informazioni visitate il sito [http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm)

E-IMD desidera rivolgere uno speciale ringraziamento alla rete Eurowilson per averci gentilmente concesso di utilizzare le illustrazioni presenti in questo opuscolo [www.eurowilson.org](http://www.eurowilson.org).