

Severa acidosi lattica necessitante trattamento emodiafiltrativo continuo in giovane paziente con anomalia metabolica misconosciuta. Case report

cap.6 Acidosi lattica in paziente con anomalia metabolica misconosciuta

Federica N. Vigotti¹, Germana Daidola¹, Antonio Marciello¹, Francesco Berruto², Antonietta Rizzuto¹, Ernesto Reina¹, Paolo M. Perosa¹, Marco Saltarelli¹

¹S.S. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "E. Agnelli", Pinerolo (TO), ASL TO3

²S.C. Anestesia e Rianimazione, Ospedale "E. Agnelli", Pinerolo (TO), ASL TO3



Federica N. Vigotti

ABSTRACT

Introduzione: L'acidosi lattica (LA) è la più comune forma di acidosi metabolica, definita da valori di lattato superiori a 5 mmol/L e da un pH<7.34. La patogenesi della LA vede coinvolte cause ipossiche (tipo A) e non ipossiche (tipo B), spesso coesistenti.

L'identificazione e la rimozione della causa scatenante sono prioritarie nella gestione terapeutica della LA.

Caso clinico: Paziente maschio di 38 anni accede in Pronto Soccorso per dispnea, febbre, malessere, vomito ed ipoalimentazione. Riscontro di importante distress respiratorio con iperventilazione secondaria a gravissima LA, severa ipoglicemia, normofunzione renale. In anamnesi segnalati episodi ipoglicemici nell'infanzia, con "intolleranza" al fruttosio, in assenza di altri dati. Non evidenza di intossicazioni, non shock settico, né citolisi significativa. Non assunzione di farmaci causanti LA.

Sottoposto ad intubazione orotracheale, infusione di glucosio ev, ed avviato trattamento con CVVHDF per una durata complessiva di 36 ore. Rapido miglioramento del quadro generale alla stabilizzazione dell'equilibrio acido-base.

Diagnosi di deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi (anomalia della gluconeogenesi autosomica recessiva, con episodi ricorrenti di ipoglicemia e LA dopo digiuno, a potenziale evoluzione mortale). Essenziale evitare digiuni prolungati, somministrare soluzione glucosata, dieta mirata ricca in glucosio e priva di fruttosio.

Conclusioni: La presenza di LA non altrimenti spiegata in pazienti giovani deve far porre il sospetto di una forma metabolica misconosciuta che sottende il quadro clinico; in questi casi il coinvolgimento del nefrologo appare essenziale per la gestione diagnostica differenziale del quadro di anomalie dell'equilibrio acido-base e per l'impostazione del trattamento più idoneo.

PAROLE CHIAVE: acidosi lattica, anomalie della gluconeogenesi, emodiafiltrazione

ABSTRACT

Background: Lactic acidosis (LA) is the most common form of metabolic acidosis, defined by lactate values greater than 5 mmol/L and pH<7.34. The pathogenesis of LA involves hypoxic causes (type A) and non-hypoxic (type B), often coexisting.

Identification and removal of the trigger are mandatory in the therapeutic management of LA.

The case: A 38 years-old male patient entered the Emergency Ward for dyspnea, fever, vomiting and hyporexia. An important respiratory distress with hyperventilation due to severe LA was found, together with severe hypoglycemia, without renal impairment. Past medical history unremarkable, except for reported episodic hypoglycemia in the childhood, with fructose "intolerance", without any other data. No evidence of intoxications, septic shock or significant cytolysis. No drugs causing LA.

The patient underwent orotracheal intubation, glucose infusion, and continuous haemodiafiltration for 36-hrs. A rapid general improvement was obtained with stabilization of acid-base balance.

A diagnosis of fructose-1,6-diphosphatase deficiency was made. It is an autosomal recessive gluconeogenesis abnormality, with recurrent episodes of hypoglycemia and lactic acidosis after fasting, potentially lethal.

The therapy is based on avoiding prolonged fasts, glucose infusion, and a specific diet, rich in glucose without fructose intake.

Conclusions: The presence of not-otherwise-explained lactic acidosis in young patients has to place the suspect of an underlying and unknown metabolic derangement; in these cases, the involvement of the nephrologist appears to be pivotal for the differential diagnosis of the abnormalities of the acid-base balance, and for setting the best treatment.

KEYWORDS: lactic acidosis, gluconeogenesis abnormalities, haemodiafiltration

INTRODUZIONE

L'acidosi lattica è la risultanza di un'eccessiva produzione di lattato (da parte di tessuti con attività glicolitica) e/o di una sua ridotta utilizzazione (da parte di tessuti con attività gluconeogenetica).

Essa viene classicamente distinta in due categorie:

Tipo A – caratterizzata da una iperproduzione di lattato in condizioni di ipossia tissutale (attività muscolare anaerobia, ipoperfusione tissutale, stati di shock, ridotta disponibilità, rilascio o utilizzazione di ossigeno)

Tipo B – caratterizzata da un incremento di lattato in assenza di ipossia. Quest'ultima viene a sua volta suddivisa in tre sottotipi: il sottotipo B1 comprende i casi associati a malattie quali il diabete, l'insufficienza epatica, l'insufficienza renale e le neoplasie. Il sottotipo B2 è secondario all'azione di farmaci e di sostanze tossiche, come biguanidi (es. metformina) e alcoli. Il sottotipo B3 è invece associato a deficit enzimatici congeniti.

Spesso però le varie condizioni cliniche vedono coinvolti diversi meccanismi patogenetici nello stesso tempo (1).

L'identificazione e il tentativo di rimozione della causa scatenante sono prioritari nella gestione terapeutica dell'acidosi lattica, che deve mirare quindi soprattutto alla correzione del disordine specifico. Argomento dibattuto riguarda il ruolo del bicarbonato, in associazione ai provvedimenti mirati a rimuovere i meccanismi di innesco dell'acidosi lattica. A tal riguardo esistono linee di pensiero discordanti: se da un lato l'evidenza di disfunzione cellulare indotta dalla riduzione del pH intracellulare suggerisce l'uso di terapia con alcali, dall'altro i dati sull'effetto dei bicarbonati sulla funzione cardiovascolare e sulla mortalità sono conflittuali. In assenza di evidenze certe sulla reale efficacia, ed anzi considerandone gli effetti potenzialmente dannosi (riduzione della funzione cardiaca, aumento della produzione di CO₂, sovraccarico di volume ed aumento della produzione di lattato), viene in genere giustificato l'utilizzo di bicarbonato endovena specie per valori di pH<7.1. L'obiettivo della terapia con alcali non dovrebbe comunque in prima battuta puntare in questi casi alla rapida e completa normalizzazione del pH, ma ad una sua stabilizzazione intorno a valori pari a 7.2, al fine di ridurre gli effetti negativi dell'acidosi sulla funzione cellulare e sull'outcome, senza incorrere negli effetti collaterali (2 – 4)

Il trattamento dialitico appare efficace in particolare nei casi di grave acidosi lattica secondaria ad intossicazioni da alcoli o farmaci, come nel caso della metformina, allo scopo principale di rimuovere le sostanze inducenti il quadro patologico, e nei quadri di acidosi lattica tipo A, come lo shock e/o gli stati settici, nei quali si associa in genere anche un danno renale acuto. Negli altri casi potrebbe risultare maggiormente sicuro rispetto alla sola infusione di bicarbonato nel compensarne gli effetti negativi (attraverso la possibilità di controllo della volemia, dell'iperosmolarità, della calcemia e la – seppure minima, circa 3% – rimozione del lattato) insieme alla ventilazione assistita (che elimina la CO₂ prodotta nell'effetto tampone del bicarbonato, con conseguente basso rischio di acidosi intracellulare paradossa) (3).

Il caso clinico

Un paziente maschio di 38 anni accedeva al Pronto Soccorso per vomito, dispnea e malessere, oltre che faringodinia e febbre, per cui da alcuni giorni era in corso terapia antibiotica con cefixima e steroidi inalatori. Proprio a causa degli importanti sintomi orofaringei da diversi giorni era presente ipoessia con ridotta alimentazione.

All'accesso in Pronto Soccorso veniva riscontrato un importante distress respiratorio con iperventilazione (FR 28-30 atti/minuto, respiro di Kussmaul) lieve ipertensione sistolica (PAOS

145/80 mmHg) lieve tachicardia (FC 91 bpm ritmico), normale saturazione pulsossimetrica (spO₂ 98% in AA), apiressia, stato di coscienza conservato (GCS 15), diuresi attiva. Il paziente appariva per il resto in condizioni generali discrete. Nulla di rilevante all'esame obiettivo, tranne polipnea e presenza di tonsillite acuta.

All'emogasanalisi arteriosa veniva evidenziata una gravissima acidosi metabolica con compenso respiratorio (pH 6,8 pCO₂ 17 mmHg pO₂ 126 mmHg HCO₃ 3 mmol/L BE -31 mmol/L anion gap 28 mmol/L) e grave iperlattacidemia (lattato 25 mmol/L). Inoltre ai restanti esami si evidenziava importante ipoglicemia (glicemia 11 mg/dL), moderato incremento delle transaminasi e degli indici di flogosi, normofunzione renale, lieve leucocitosi neutrofila.

Veniva immediatamente avviata in Pronto Soccorso somministrazione endovenosa di soluzione glucosata al 33% e di bicarbonato di sodio al 1,4% ed allertato il rianimatore, che sottoponeva il paziente ad intubazione orotracheale ed avvio di ventilazione meccanica per rapido esaurimento dei muscoli respiratori. Veniva anche richiesta consulenza nefrologica urgente.

In anamnesi non risultava evidenza di intossicazione da glicole etilenico, paraldeide, metanolo, alcol etilico (alcol test negativo) o isopropilico, né apparente assunzione di farmaci che potessero causare acidosi lattica. Non risultavano patologie anamnestiche di rilievo, salvo la segnalazione di episodi ipoglicemici nell'infanzia, con sospetta "intolleranza" al fruttosio, in assenza di altri dati. Non patologie famigliari ereditarie suggestive per malattia mitocondriale.

E' stato effettuato controllo dei metaboliti di anfetamine, benzodiazepine, cocaina, cannabinoidi, oppiacei e MDMA, risultati tutti negativi.

In assenza di una causa evidente che giustificasse il quadro clinico, erano stati presi contatti anche con il Centro Antiveneni di riferimento, ma non erano state fornite indicazioni specifiche, poiché era assente l'evidenza di un'esposizione a sostanze potenzialmente pericolose. Non erano presenti shock settico, né citolisi significativa.

E' stata effettuata anche una tomografia assiale computerizzata (TC) total body (cranio, torace ed addome) con unico rilievo patologico di ascessualizzazione tonsillare, sinusite mascellare ed etmoidale e numerosi linfonodi laterocervicali reattivi di diametro massimo 17 mm. I restanti reperti apparivano sostanzialmente nei limiti.

Il controllo seriato dell'EGA ad 1 ora dall'ingresso dimostrava persistenza di una acidosi lattica importante (pH 7 pCO₂ 22,8 mmHg pO₂ 161 mmHg HCO₃ 5,6 mmol/L BE -24,8 mmol/L anion gap 23,4 mmol/L).

E' stata instaurata terapia antibiotica ad ampio spettro (claritromicina e piperacillina-tazobactam), proseguita infusione di soluzione glucosata al 10% secondo necessità e – alla luce dell'importante acidosi lattica in assenza di identificazione di una causa scatenante – è stato avviato trattamento emodiafiltrativo continuo a scopo prevalentemente depurativo, senza disidratazione, mediante incannulamento venoso centrale (posizionato CVC temporaneo per emodialisi in vena giugulare interna dx), anticoagulazione con eparina sodica. E' stato evitato l'utilizzo di anticoagulazione con citrato, in parte per l'assenza nel paziente di controindicazioni all'uso di eparina ed in parte per la presenza di importante acidosi lattica a genesi ignota, onde evitare ulteriori fattori confondenti alla luce del noto ruolo del citrato nell'equilibrio acido-base e nel pathway metabolico dei glicidi.

La scelta dell'avvio del trattamento dialitico anche in assenza di danno renale acuto (si ricorda come il paziente avesse funzionalità renale normale e diuresi attiva all'ingresso in Pronto Soccorso) è stata motivata dalla necessità di tentare di correggere gli effetti clinici ed il *primum movens* dell'acidosi lattica in mancanza di effettiva identificazione della genesi della stessa. Il trattamento dialitico rappresentava difatti il mezzo più idoneo per attuare contemporaneamente da un lato la somministrazione di tampone bicarbonato (riducendone i potenziali effetti indesiderati) e dall'altro consentire la rimozione di eventuali sostanze tossiche non identificate. Per tali ragioni è stato

scelto di utilizzare una metodica mista convettivo-diffusiva continua, al fine di combinare due tipologie depurative su una lunga durata per rimuovere eventuali sostanze altamente compartimentalizzate o con elevato volume di distribuzione, ed anche per attuare una correzione lenta e graduale dell'acidosi, evitando per quanto possibile fenomeni di rebound.

Successivamente si è assistito ad un progressivo miglioramento del quadro clinico, per cui il paziente è stato estubato dopo 24 ore, con ripresa di ventilazione spontanea. Il trattamento dialitico continuo è stato sospeso dopo una durata complessiva di 36 ore, una volta raggiunti livelli di lattato accettabili ed un'adeguata stabilizzazione dell'equilibrio acido-base (si veda Tabella 1 per i dettagli).

Tabella 1. Andamento nel tempo dei parametri emogasanalitici nel caso in esame

EGA	Basale (PS)	6h (intubazione ed avvio dialisi)	18 h	24 h	36h (sospesa dialisi)	3 gg	6 gg	10 gg (dimissione)	16 gg (post ricovero)
pH	6,8	7,1	7,26	7,3	7,4	7,36	7,44	7,41	7,3
HCO ₃ (mmol/L)	3	6	12	13	23	21	28	29	29
BE (mmol/L)	-31	-22	-14	-12	-1,5	-3,5	4	4,2	2,8
Lattato (mmol/L)	25	15		13	7	8,2	2,7	1,8	1,4

Legenda: EGA emogasanalisi, HCO₃ bicarbonato sierico, BE eccesso basi, PS pronto soccorso

Dopo attenta disamina del caso clinico, una volta ottenuta una stabilizzazione del paziente ed usciti dalla fase critica iniziale, è stato ipotizzato che il quadro clinico fosse dovuto ad una forma congenita correlata al metabolismo dei glicidi, in particolare alla luce della segnalazione anamnestica di "intolleranza" al fruttosio, dell'ipoglicemia e dell'importante acidosi lattica dopo digiuno. E' stato quindi effettuato counselling ed approfondimento diagnostico mediante contatto ed invio campioni ematici presso Centro Malattie Metaboliche e Rare, con infine formulazione di diagnosi di deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi.

E' stata quindi gradualmente riavviata alimentazione per os secondo indicazioni dietologiche specifiche (dieta ricca in amidi e carboidrati complessi con numerosi spuntini, priva di fruttosio e saccarosio, con proteine animali libere, completamente priva di frutta e con limitazioni su alcune tipologie di verdura, senza cibi complessati o conservati, supplementata con amido di mais alla sera onde evitare digiuno prolungato).

Un esempio di schema orientativo di massima relativo ai cibi permessi e vietati nei casi di intolleranza alimentare al fruttosio è riportato in Tabella 2.

Tabella 2 - Schema esemplificativo di alcuni cibi permessi/vietati nell'intolleranza al fruttosio

ALIMENTI CONSENTITI E PROIBITI NELL'INTOLLERANZA ALIMENTARE AL FRUTTOSIO		
GRUPPO	PERMESSO	NON PERMESSO
Carne	Carne rossa, agnello, maiale, pollo e tacchino	Salsicce, wurstel e preparati industriali che contengono <u>zucchero</u>
Pesce	Tutto fresco e surgelato	Preparati industriali a base di pesce tipo polpa di granchio (surimi), polpette ecc. se contengono <u>zucchero</u>
Affettati	Prosciutto crudo e affettati senza <u>zucchero</u>	Prosciutto cotto, bresaola e insaccati con <u>zucchero</u> . Fare molta attenzione perché a molti affettati viene aggiunto fruttosio o saccarosio.
Pane	Tutti i tipi di pane e di crackers che non contengono saccarosio o fruttosio	Panini all'olio, crackers e altro pane contenente <u>zucchero</u>
Frutta	Nessuno	Tutta la frutta anche quella secca e candita, i prodotti a base di frutta ed estratti da essa, succhi di frutta ecc.
Spezie	Sale, pepe, basilico in foglie solo per insaporire ma poi rimosso, rosmarino in rametti solo per insaporire ma poi rimossi	Basilico in polvere, rosmarino in polvere, prezzemolo, preparati per arrosto
Uova	Tutte	Nessuna
Latte e derivati	Latte, formaggi e yogurt naturali senza frutta e senza <u>zucchero</u>	Derivati del latte con <u>zucchero</u> o frutta aggiunti
Cereali	Solo se non contengono <u>zucchero</u>	Mais, farina di mais, polenta, molto prodotti commerciali che contengono <u>zucchero</u> aggiunto
Zuccheri e dolcificanti	Glucosio, destrosio, lattosio, maltosio, malto-destrine, aspartame	Saccarosio (lo zucchero 'classico'), fruttosio, levulosio, sorbitolo
Patate	Patate bianche	Patate dolci
Vegetali	Cavolfiori, peperoni verdi, lattuga, spinaci, agretti, fagiolini, 'radici' escluso le carote.	Pomodori, carote, mais, barbabietole, cicorie, indivia, vegetali in scatola con <u>zucchero</u> aggiunto
Pasta e minestre	Tutti i tipi di pasta tranne quelle pronte o con vegetali proibiti aggiunti, il riso e le minestre con brodo non preparato con vegetali proibiti. Per i condimenti vedere sotto.	Pasta pronta o con vegetali proibiti aggiunti, minestre con brodo preparato con vegetali proibiti
Condimenti	Burro, margarina, olio e maionese (solo se senza <u>zucchero</u>)	Maionese (se contiene <u>zucchero</u>), mostarda, ketchup, limone, salsa di pomodoro, pomodoro fresco e tutti i sughi pronti
Dolci	Solo se preparati in casa senza <u>zucchero</u>	Tutti i dolci e i gelati contenenti <u>zucchero</u>
Altri	Caffè, tè, zuppe di vegetali permessi, soft-drinks non a base di frutta e senza <u>zucchero</u>	Vino, birra, coca-cola, succhi di frutta, marmellate, conserve, sciroppi, miele, frutta sciroppata, soft-drinks comuni, alcolici e superalcolici che contengono <u>zucchero</u>
Medicinali	Tutti i medicinali senza <u>zucchero</u> e derivati della frutta	Medicinali che contengono saccarosio, fruttosio, sorbitolo. Attenzione soprattutto agli sciroppi e ai granulati

Il decorso successivo è stato caratterizzato dalla completa regressione dei sintomi infettivi con la terapia antibiotica impostata e da una completa ripresa globale. Il paziente è stato quindi dimesso dopo 10 giorni di degenza in pieno benessere, con indicazioni dietologico- comportamentali

specifiche e prosecuzione del follow up presso Centro Malattie Metaboliche e Rare.

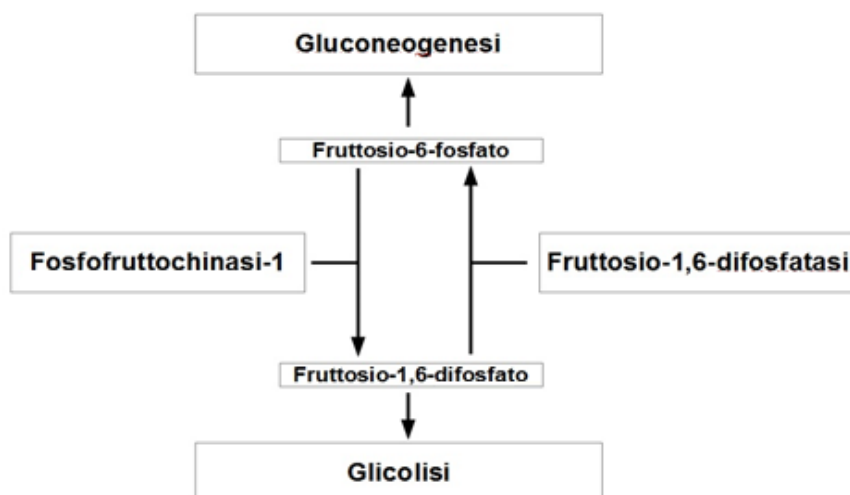
L'andamento nel tempo dei parametri relativi all'equilibrio acido-base ed al lattato del paziente è illustrato nella Tabella 1.

Discussione

Il deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi è una rara anomalia della gluconeogenesi, a trasmissione autosomica recessiva, causata dalla mutazione del gene FBP1 localizzato sul cromosoma 9q22. L'incidenza stimata è di 1:350.000-1:900.000 (5). Sono state identificate negli ultimi anni differenti tipologie di mutazione del gene FBP1, che probabilmente condizionano l'estrinsecazione clinica della patologia, anche se tuttavia molti aspetti risultano ancora in via di definizione. La caratterizzazione delle mutazioni ha reso possibile l'individuazione dei portatori sani e la diagnosi prenatale (6).

Il deficit enzimatico compromette la formazione di glucosio a partire da tutti i precursori gluconeogenetici, incluso il fruttosio alimentare. L'ipoglicemia si verifica quando le riserve di glicogeno si riducono o si esauriscono. Nella Figura 1 è stato rapidamente schematizzato il ruolo chiave dell'enzima fruttosio-1,6-difosfatasi nella gluconeogenesi.

Figura 1 - La fruttosio-1,6-difosfatasi costituisce l'enzima chiave della via gluconeogenetica



Legenda: Il deficit di tale enzima blocca la via metabolica, impedendo la generazione di glucosio da tutti i precursori gluconeogenetici.

Le manifestazioni cliniche esordiscono in genere in età pediatrica e sono caratterizzate da episodi potenzialmente fatali di ipoglicemia con acidosi lattica, iperventilazione, convulsioni e coma. Le fasi acute sono slantetizzate dal digiuno e da febbre, sintomi gastrointestinali o interventi chirurgici. Le funzioni tubulare renale ed epatica sono normali (5, 7).

Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di deficit enzimatico può essere effettuata sui leucociti (o in alternativa su biopsia intestinale o epatica). L'identificazione della tipologia di mutazione nei casi indice appare utile per poter identificare i portatori sani nell'ambito della famiglia e per la diagnosi prenatale, oltre che a chiarire i meccanismi di estrinsecazione della patologia nei vari casi (5).

La terapia consiste essenzialmente nell'evitare digiuni prolungati e – nel caso di attacchi acuti – nell'infusione endovenosa di glucosio e nella correzione degli squilibri elettrolitici.

In genere la tolleranza al digiuno migliora con l'età. E' necessario inoltre trattare aggressivamente

gli episodi infettivi e seguire una dieta specifica integrata con amidi, glucosio e maltosio, priva di fruttosio e saccarosio. In particolare per la prevenzione a lungo termine dell'ipoglicemia viene consigliata l'assunzione di carboidrati a lento rilascio (6). Sono state anche elaborate visualizzazioni grafiche come la piramide alimentare per i pazienti affetti da intolleranze ereditarie al fruttosio (tra le quali rientra anche il deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi), disponibili online su piattaforme social create dai pazienti per i pazienti stessi (8). Si ricorda tuttavia come sia fondamentale che nei casi specifici diagnosticati di deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi le raccomandazioni dietetiche vadano riviste ad personam con gli specialisti dietologi dei Centri Malattie Metaboliche e Rare.

Nel caso in esame, l'elemento di particolare interesse e difficoltà diagnostica è stato il fatto che il paziente, seppure adulto, non fosse consapevole della propria anomalia metabolica. L'esordio clinico della patologia si è verificato in realtà in età pediatrica, ma con un pattern più sfumato rispetto alle casistiche segnalate in letteratura, pertanto è passato misconosciuto negli anni ed ha causato la grave recrudescenza avvenuta in età adulta. L'immediato avvio in Pronto Soccorso della terapia con soluzione glucosata è stato salvavita. L'avvio tempestivo del trattamento emodiafiltrativo continuo è stato cruciale per consentire una adeguata correzione dell'acidosi lattica, senza incorrere negli effetti potenzialmente dannosi dell'alcalinizzazione, con rapido svezzamento dall'assistenza rianimatoria e completa ripresa generale.

CONCLUSIONI

La presenza di acidosi lattiche non altrimenti spiegate in pazienti giovani deve far porre il sospetto di una forma metabolica misconosciuta che sottende il quadro clinico.

In queste situazioni il coinvolgimento precoce del nefrologo appare essenziale sia per la gestione diagnostica differenziale delle anomalie dell'equilibrio acido-base che per l'impostazione del trattamento più idoneo, ricorrendo talvolta al trattamento dialitico, anche in assenza di coesistente danno renale acuto. Le indicazioni all'avvio del trattamento dialitico vanno comunque modulate caso per caso, in particolare nelle situazioni in cui non è immediatamente identificabile o appare dubbia la causa scatenante l'acidosi lattica, come quello in esame.

Un buon network tra urgentisti, nefrologi, rianimatori, endocrinologi e specialisti in malattie rare appare essenziale per dirimere rapidamente e risolvere con successo anche i casi più complessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen R, Woods H. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Oxford Blackwell Scientific Publications 1976
2. Brucculeri S, Urso C, Caimi G. Il ruolo del lattato oltre l'acidosi lattica. Clin Ter 2013; 164 (3):e223-238
3. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis: current treatments and future directions. Am J Kidney Dis 2016; 68(3): 473-482
4. Regolisti G, Fani F, Antoniotti R et al. Acidosi metabolica. G Ital Nefrol 2016; 33(6)
5. Li N, Chang G, Xu Y et al. Clinical and molecular characterization of patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. Int J Mol Sci 2017; 18:857
6. Moon S, Kim JH, Han JH et al. Novel compound heterozygous mutations in the fructose-1,6-bisphosphatase gene cause hypoglycemia and lactic acidosis. Metabolism 2011 Jan; 60(1):107-13
7. Kishnani PS, Chen Y-T. Disturbi del metabolismo dei carboidrati. In: Harrison Principi di medicina interna, 19ma edizione, CEA 2016, 623-641
8. <http://fructose-free.tumblr.com/>

Corrispondenza a:

Dott.ssa Federica N. Vigotti
S.S. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "E. Agnelli"
Via Brigata Cagliari 39
10064 Pinerolo (TO)
Tel 0121/233614
Email: fedesnow@inwind.it