



POSTERS

Deficit dell' α -glucosidasi acida lisosomiale in un paziente con distroglicanopatia da mutazione del gene *GMPPB*

Gragnaniello V¹, Fecarotta S¹, Tarallo A^{1,2}, Damiano C^{1,2}, Minopoli N¹, Tuzzi R¹, Della Casa R¹, Garozzo D³, Sturiale L³, Strisciuglio P¹, Barone R^{3,4}, Parenti G^{1,2}

¹Dip Sc Med Traslaz, Sez Ped, Univ Fed II, Napoli, Italy, ²Telethon Inst of Genetics and Medicine, Napoli, Italy, ³CNR, Ist per i Polim, Compos e Biomater, Catania, Italy, ⁴Un Neurol Ped, Dip Pediatr, Univ Catania, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il gene *GMPPB* codifica per la GDP mannosio pirofosforilasi B, enzima che catalizza la formazione di GDP mannosio richiesto per la glicosilazione di diverse proteine, tra cui l' α -distroglicano. La sua mutazione determina una distroglicanopatia, le cui caratteristiche cliniche comprendono una miopia progressiva, anomalie oculari e encefaliche, non tutte completamente spiegate dall'anomala glicosilazione dell' α -distroglicano.

METODI / PAZIENTI: Abbiamo studiato un paziente portatore di mutazione del gene *GMPPB* (p.Q234X/p.T153I) e affetto da miopia con aumento della CPK sierica, epilessia, cataratta bilaterale e lieve disabilità intellettiva.

RISULTATI: Nei fibroblasti in coltura abbiamo trovato un deficit di diversi enzimi lisosomiali, quali β -galattosidasi, α -mannosidasi, β -glucosidasi, α -fucosidasi e in particolare dell' α -glucosidasi acida (GAA)(2.61 nmol/mg prot/h, vn 64.4 \pm 22.9). All'analisi mediante western blot la maturazione della GAA risultava alterata, con presenza dei precursori di 110 kDa, ma assenza pressoché totale delle forme mature di 76 e 70 kDa. Il deficit di GAA risultava correggibile dalla somministrazione di GAA ricombinante (Myozyme), che appariva normalmente internalizzata e processata. La colorazione di PAS mostrava inoltre accumulo di glicogeno, correggibile in cellule trattate con Myozyme.

DISCUSSIONE: I nostri risultati suggeriscono un'alterata maturazione della GAA endogena in pazienti con mutazioni di *GMPPB*, probabilmente a causa di una difettiva glicosilazione e formazione di mannosio 6 fosfato. E' ipotizzabile che il deficit di GMPPB alteri non solo l' α -distroglicano, ma anche la glicosilazione di altre proteine, inclusi gli enzimi lisosomiali. In particolare è possibile che il deficit secondario di GAA contribuisca alla fisiopatologia della miopia. Sono auspicabili ulteriori studi per stabilire il possibile ruolo della terapia enzimatica con α -glucosidasi ricombinante in questi pazienti.

P-002

Le ipoglicemie in età pediatrica: cause, diagnosi e trattamento. La casistica della clinica pediatrica dell'Università di Catania.

Sortino V¹, Pittala A¹, Meli C¹, Raudino F¹, Caruso M¹

¹Clinica Pediatrica Università di Catania, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: l' ipoglicemia è, tra le emergenze pediatriche, una delle più temibili poiché si può associare a importanti sequele neurologiche permanenti, specialmente se ciò accade, ripetutamente, nei primi sei mesi di vita. L' incidenza dell' ipoglicemia varia tra 1 e 4/1000 nati vivi. Spesso l' ipoglicemia decorre in maniera asintomatica o con sintomi assai sfumati. Risulta, quindi, fondamentale stabilire un corretto algoritmo diagnostico che consenta di individuare nel più breve tempo possibile la causa in modo da intraprendere tempestivamente il trattamento più adeguato.

METODI / PAZIENTI: studio retrospettivo su 43 pazienti esaminati tra il 1987 e il 2017. Dal disegno dello studio sono stati volutamente omessi i nati da madre diabetica, i nati SGA e le cosiddette ipoglicemie chetotiche idiopatiche dell' infanzia al fine valutare le sole cause endocrino-metaboliche di questa condizione.

RISULTATI: si sono identificate 8 diverse cause di ipoglicemia: Intolleranza ereditaria al fruttosio 3 pazienti (7%), Galattosemia 4 pazienti (10%), Glicogenosi 16 pazienti (37%), Difetti β -ossidazione ac. Grassi 3 pazienti (7%), Disordini metabolismo Aminoacidi 4 pazienti (9%), Iperinsulinismo congenito 7 pazienti (16%), Ipopituitarismo 4 pazienti (9%), Iposurrenalismo 2 pazienti (5%).

DISCUSSIONE: I punti chiave che permettono di arrivare ad una corretta diagnosi sono: il rapporto dell' ipoglicemia con i pasti, l' età nella quale essa insorge, la presenza di eventuali eventi stressanti, il riscontro di valori di laboratorio alterati quali l'insulinemia, la cortisolemia, la chetonemia, il lattato plasmatico, le transaminasi, l' ammoniemia, l' assetto lipidico, la CPKemia e la bilirubinemia. Da notare la rilevanza di patologie cosiddette rare, la cui conoscenza consente di inquadrare correttamente segni e sintomi di comune riscontro.

Ipercolesterolemia severa in due bambini con epatoblastoma: associazione casuale o sindrome paraneoplastica?

Mastrogiorgio G¹, Buonuomo P¹, Rana I¹, Castellano A², Macchiaiolo M¹, Gonfiantini M¹, Torriero R¹, Cortellessa F¹, Gnazzo M³, Bartuli A¹

¹Rare Dis and Med Gen, Bam Ges Child Hosp, Rome, Italy, ²Ped Onc and Hemat, Bamb Ges Child Hosp, Rome, Italy, ³Lab Med Gen, Bamb Ges Child Hosp, Rome, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'epatoblastoma è un tumore embrionale che dai precursori degli epatociti. E' il tumore epatico più comune in età pediatrica ed è in genere diagnosticato nei primi 3 anni di vita. Sindromi paraneoplastiche descritte in una minoranza di bambini comprendono pubertà precoce, segni di virilizzazione ed osteoporosi. L'ipercolesterolemia è stata precedentemente riportata come prima manifestazione e fattore prognostico negativo nei bambini con epatoblastoma.

METODI / PAZIENTI: Riportiamo due pazienti, un maschio di 8 anni (paziente 1) ed una femmina di un anno (paziente 2), con diagnosi clinica e istologica di epatoblastoma seguiti presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. I due pazienti hanno eseguito, tra i vari accertamenti previsti alla diagnosi, screening del metabolismo lipidico. I pazienti sono stati trattati secondo i protocolli SIOPEL.

RISULTATI: Lo screening del metabolismo lipidico nel paziente 1 ha documentato valori di colesterolo totale (CT) e LDL rispettivamente di 930 mg/dl e 707 mg/dl; la paziente 2 mostrava valori rispettivamente di 1026 mg/dl e 521 mg/dl; valori di trigliceridi nella norma. Il paziente 1 è stato sottoposto a LDL-afèresi al fine di indurre una sostanziale ed immediata riduzione dei valori di CT ed LDL prima del trattamento chemioterapico. Nella paziente 2 è stato invece avviato immediatamente il trattamento chemioterapico. Il follow up (attualmente a 3 e 2 mesi) ha documentato differenze sostanziali nei valori lipidici sul medio termine entrambi con tendenza alla normalizzazione. L'analisi molecolare dei geni associati alle forme di Ipercolesterolemia Familiare è risultata negativa.

DISCUSSIONE: Il metabolismo lipidico andrebbe sempre studiato nei bambini con epatoblastoma per chiarire la prevalenza di questa associazione. Il follow up permetterà di chiarire anche quale sia la strategia terapeutica più adatta a ridurre il rischio cardiometabolico nel breve, medio e lungo termine associato al quadro di dislipidemia severo.

Un nuovo pattern fenotipico CLN-like in un paziente con deficit di adenosuccinato liasi

Mastrangelo M¹, Alfonsi C¹, Tavazzi B², Giannini T¹, Leuzzi V¹

¹Dip Neurosc Um Un Sapienza, Roma, Italy, ²Dip Biochim Un Cattolica, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di adenosuccinato liasi (OMIM 103050) è una malattia dovuta a difetto dell' assemblaggio dei purinosomi e del metabolismo delle purine.

METODI / PAZIENTI: Riportiamo il caso di un paziente di 7 anni sottoposto a whole exome sequencing che presentava encefalopatia su base evolutiva con epilessia farmaco-resistente e retinopatia progressiva. Nel sospetto di una ceroidolipofusinosi neuronale (CLN) è stata effettuata biopsia cutanea che ha evidenziato all'esame ultrastrutturale dei fibroblasti processi autofagici sovrapponibili a quelli di questo gruppo di patologie. Un pannello genetico comprensivo dei 13 geni ad oggi associati alle ceroidolipofusinosi neuronali.

RISULTATI: Il whole exome sequencing ha evidenziato un'eterozigosi composta per due mutazioni patogenetiche: c.65C> T [p. (Ala22Val)] e c.340T> C [p. (Tyr114His)]. Le misurazioni delle purine e pirimidine su sangue e urine hanno confermato elevati livelli di SAICAr ed AICAr.

DISCUSSIONE: Il deficit visivo nei pazienti con deficit di adenosuccinato liasi può essere ascrivibile ad un deficitario signaling purinergico a livello retinico. Il caso presentato evidenzia come tale patologia debba essere sempre considerata nella diagnostica differenziale in pazienti con encefalopatia progressiva, epilessia farmaco-resistente e retinopatia.

Outcome motorio e neurocognitivo in 5 pazienti con deficit della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici

Mastrangelo M¹, Baglioni V¹, Cesario S¹, Carducci C², Carducci C², Manti F¹, Barone R³, Ruggieri M⁴, Leuzzi V¹

¹Dip Neurosc Um Un Sapienza, Roma, Italy, ²Dip Med Sper Un Sapienza, Roma, Italy, ³Neurops Infant Univ Catania, Catania, Italy, ⁴Dip Med Clin Sperim Un Catania, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC) è un disturbo neurotrasmettitoriale che determina disfunzioni dopaminergiche, serotoninergiche e noradrenergiche. Le linee guida del trattamento individuano come farmaci di prima linea gli agonisti dopaminergico, gli inibitori delle MAO e l'utilizzo del PLP.

Materiali e METODI: Sono stati analizzati retrospettivamente ii dati clinici e l' outcome motorio e neurocognitivo in 5 pazienti (3 maschi e 2 femmine), con deficit di ADCC, con età compresa fra i 16 e 38 anni ed un follow-up medio della durata di 5 anni e 2 mesi.

RISULTATI In tutti i pazienti sono stati effettuati vari tentativi terapeutici con diversi farmaci (pergolide, bromocriptina, tranilcipromina, P5P, paroxetina, midodrina, etilefrina, tranilcipromina e acido folinico) con scarso beneficio. La terapia con pergolide si è dimostrata efficace sulla riduzione delle crisi oculogire in 2 pazienti. Il trattamento con rotigotina transdermica in associazione con acido folinico e inibitori della MAO, aveva determinato con drammatico miglioramento delle funzioni grosso-motorie e sul pattern astenico, in tutti i pazienti trattati. La rotigotina ha determinato discontrollo degli impulsi sessuali e della libido in 4 pazienti su 5. In due di questi è stato necessario sostituire la rotigotina con pramipexolo con buon controllo dei sintomi motori. Non sono stati osservati effetti significativamente benefici sullo sviluppo neurocognitivo pur in presenza di un adeguato funzionamento adattivo in 4 pazienti su 5. Una paziente ha avuto una gravidanza normodecorsa con nascita di un neonato sano.

DISCUSSIONE La terapia basata sull' associazione rotigotina, acido folinico e inibitori della MAO garantisce nel deficit di AADC benefici sulle funzioni grosso motorie con minore efficacia sulla motricità fine e sullo sviluppo cognitivo.

Compromissione lieve del funzionamento adattivo e diarrea trattabile come nuove caratteristiche fenotipiche del deficit di AADC

Mastrangelo M¹

¹Dip Neurosc Um Un Sapienza, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (AADC) è un disturbo del metabolismo delle amine biogene caratterizzato da disturbi del movimento di tipo ipocinetico, disturbi autonomici e ritardo delle acquisizioni psicomotorie. In una decina di pazienti in letteratura è stata riportata diarrea cronica.

METODI / PAZIENTI: Riportiamo il caso di un paziente di 17 anni con una storia clinica caratterizzata da ritardo mentale di grado lieve/moderato, discreto funzionamento adattivo, facile affaticabilità, crisi oculogire ricorrenti, ipotensione ortostatica, ipoglicemia in età neonatale e diarrea cronica. Nel paziente è stata riscontrata un'eterozigosi composta per le mutazioni: c.843C>G, p.Cys281Trp nell' esone 8 e c.1085T>C, p.Met362Thr nell' esone 12 del gene DDC. L' osservazione di una scomparsa della diarrea cronica con la pre-masticazione dei cibi da parte della madre ci ha spinto ad ipotizzare una deficitaria produzione di amilasi salivare secondaria a disfunzione catecolaminergica.

RISULTATI: I sintomi motori sono stati discretamente controllati con l'associazione comprendente rotigotina, selegilina e piridossina. La diarrea cronica è scomparsa con supplementazione con pancreatina per via orale.

DISCUSSIONE: I dati relativi al paziente presentato confermano la minore severità clinica dei soggetti con eterozigosi composte per mutazioni patogenetiche ed illustrano la possibile utilità della supplementazione con pancreatina per os per controllare la diarrea cronica nei pazienti con deficit di AADC.

Caratterizzazione clinica a lungo termine di un caso di CDG tipo IIb

Lo Barco T¹, Bordugo A², Dalla Bernardina B¹, Rodella G², Tenconi R³, Barone R⁴, Cantalupo G¹
¹UOC Neuropsichiatria Infantile, Verona, Italy, ²UO Malattie Metaboliche Ereditarie, Verona, Italy,
³Professore Emerito di Genetica Medica, Padova, Italy, ⁴Neurologia Pediatrica, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit congenito della glicosilazione tipo IIb è una rara condizione geneticamente determinata, dovuta ad alterata funzione della Glucosidasi I. In letteratura sono riportati solo 4 casi: due di questi sono deceduti nei primi 5 mesi di vita, gli altri due hanno 6 e 11 anni all'ultimo follow-up.

PAZIENTI: Descriviamo il caso clinico di una ragazza di 18 anni con CDG tipo IIb.

RISULTATI: Alla nascita: ipotonia, iporeattività ed ipoglicemia transitoria. Dalla seconda giornata comparsa di crisi epilettiche pluriquotidiane, controllate con la terapia farmacologica fino ai 12 mesi e poi divenute farmacoresistenti, nel contesto di un importante ritardo psicomotorio e marcata ipotonia assiale. La motricità, scarsamente rappresentata, appariva alle registrazioni EEG poligrafiche, caratterizzata da brevi contrazioni fasiche asincrone sui due emisomi, non correlate a modificazioni EEG. La paziente presentava inoltre dismorfismi al volto e alle mani, microcefalia, e progressivamente sviluppava tetraparesi aposturale, ipovisione, ipoacusia, ed importanti problematiche di tipo respiratorio, gastrointestinale, endocrinologico ed ematologico. Alle RM encefalo si rilevava un ritardo di mielinizzazione ed in seguito una progressiva atrofia diffusa cortico-sottocorticale. La diagnosi di CDG tipo IIb è stata posta all'età di 15 anni mediante esoma clinico, dopo negatività del profilo delle sialotransferrine e positività degli oligosaccaridi urinari. Ad oggi persistono brevi crisi toniche pluriquotidiane, a volte ricorrenti in cluster per alcune ore.

DISCUSSIONE: Sebbene si tratti di una condizione estremamente rara, la CDG tipo II deve essere sospettata nei soggetti con coinvolgimento multiorgano, in particolare in presenza di segni dismorfici peculiari, anche nel caso di normalità del profilo delle sialotransferrine. Il lungo follow-up del nostro caso dimostra come, nell'ambito del grave quadro neurologico, persista negli anni un'epilessia farmacoresistente.

P-008

SLC25A19: un nuovo caso di difetto del trasporto mitocondriale della tiamina pirofosfato

Porta F¹, Lamantea E², Davitto Bava M¹, Siri B¹, Spada M¹

¹SC Pediatria, Malattie metaboliche, Torino, Italy, ²Istituto neurologico Besta, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La tiamina ha ruolo essenziale nel metabolismo energetico, nucleotidico, lipidico, antiossidante e neurotrasmettitoriale. Il metabolismo della tiamina è mediato da diversi trasportatori che ne dispongono la compartimentalizzazione cellulare e da una fosfochinasi citosolica che la rende metabolicamente attiva. Accanto ai difetti trasportatori della tiamina di tipo I e II (SLC19A2, SLC19A3) e al difetto di tiamina fosfochinasi (rispettivamente causa di anemia megaloblastica, malattia dei gangli della base biotino-responsiva e sindrome di Leigh), va annoverato il rarissimo difetto del trasportatore mitocondriale della tiamina pirofosfato (SLC25A19), responsabile di microcefalia degli Amish (OMIM 607196) o di degenerazione striatale bilaterale con polineuropatia progressiva (OMIM 613710, 5 casi descritti).

METODI / PAZIENTI: Riportiamo un nuovo caso di difetto di SLC25A19.

RISULTATI: Dopo gravidanza e periodo perinatale non complicati, il paziente ha presentato ritardo neuromotorio nei primi mesi di vita. A 8 mesi, una RM evidenziava lesioni dei gangli della base. A 13 mesi il paziente è giunto per la prima volta alla nostra osservazione per sopore e acidosi lattica (12.8 mmol/l) durante un episodio febbrile. Una nuova RM dimostrava lesioni di gangli della base e corteccia fronto-temporo-parietale (picco di lattato in spettroscopia). Dopo immediata terapia con tiamina (150 mg/die), biotina (10 mg/die), riboflavina (200 mg/die) e ubidecarenone (100 mg/die) si è assistito a correzione dell'acidosi lattica ma sviluppo di epilessia farmaco-resistente. L'indagine NGS consentì la diagnosi di difetto di SLC25A19. Dopo incremento dei dosaggi di tiamina (300 mg/die) e biotina (15 mg/die) si osservava progressiva ripresa delle acquisizioni neurologiche.

DISCUSSIONE: Questo caso consente di ampliare non solo lo spettro clinico, biochimico e prognostico del difetto di SLC25A19, ma anche le attuali conoscenze riguardo la fisiologia del metabolismo della tiamina.

L'impatto di una dieta a basso contenuto di precursori nel deficit di ECHS1

Semeraro M¹, Sigatullina M³, Rizzo C¹, Sidorina A¹, Martinelli D¹, Carrozzo R², Sacchetti E¹, Taurisano R¹, Olivieri G¹, Boenzi S¹, Bernabei S¹, Dionisi-Vici C¹

¹U. O. Pat Met, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy, ²Un Neurom Dis, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy, ³Dip Ped, Hosp Un Mat Inf Vall de Hebron, Barcellona, Spain

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di ECHS1 è associato ad una grave encefalopatia. L'enzima deficitario è attivo nelle vie metaboliche di valina, isoleucina e nel catabolismo degli acidi grassi. Sono riportate in letteratura esperienze positive sull'utilizzo di una dieta ipoproteica a basso contenuto di valina. Abbiamo valutato in 2 pazienti ECHS1 l'impatto biochimico e clinico di tale intervento dietetico.

METODI / PAZIENTI: Due pazienti ECHS1: 14 mesi c.476A>G [Gln159Arg]/c.476A>G [Gln159Arg]; 3 anni c.817A>G [Lys273Glu]/c.476A>G [Gln159Arg]. Quadro Leigh-like alla RM cerebrale associato a severa encefalopatia, cardiomiopatia ipertrofica, tetraparesi, epilessia refrattaria e grave ritardo di crescita. In entrambi acidosi lattica e caratteristica escrezione di acido 2-metil-2,3-di-oh-butirrico. I derivati della valina [metacrilati: S-(2-carbossipropil)cisteina e cisteamina, N-acetil-S-(2-carbossipropil)cisteina, S-(2-carbossipropil)cisteina carnitina mono/di butilata; acrilati: S-(2-carbossietil)cisteina e cisteamina; N-acetil-S-(2-carbossietil)cisteina; 2-metil-2,3-di-oh-butirrico) sono stati misurati nelle urine prima e durante l'intervento dietetico tramite GC-MS e LC-MS/MS.

RISULTATI: Nelle urine basali i metaboliti della via del metacrilato sono significativamente aumentati nei pazienti rispetto a quelli della via dell'acrilato. In un paziente la dieta ha ridotto l'escrezione della maggior parte dei metaboliti mentre nell'altro non ha prodotto significative variazioni del profilo metabolico. Dal punto di vista clinico l'intervento dietetico non ha avuto alcun impatto sul decorso della malattia.

DISCUSSIONE: Rispetto a quanto riportato, il nostro studio mostra in condizioni basali più caratteristiche alterazioni nella via del metacrilato rispetto a quella dell'acrilato. La risposta biochimica all'intervento dietetico è risultata variabile e diversa nei due pazienti in assenza di modifiche dell'andamento clinico, dimostrando l'inefficacia della restrizione dietetica.

Mucopolisaccaridosi IIID, caratteristiche cliniche ed evoluzione naturale in tre pazienti.

Del Campo G¹, Barone R¹, Greco F¹, Smilari P¹, Pittala A¹, Arena A¹, Le Pira A¹, Stroppiano M², Fiumara A¹

¹Centro Rif Mal Met,AOU Policlinico-VE, Catania, Italy, ²Centro Diag Gen e Bioch,Istit Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La mucopolisaccaridosi tipo III (MPSIII) è una malattia lisosomiale caratterizzata da disturbi comportamentali e severo e progressivo deterioramento mentale. E' causata dal difetto di uno dei 4 enzimi coinvolti nella degradazione dell'eparan solfato. Sulla base del difetto enzimatico si distinguono 4 sottotipi. La MPS III-D è la forma più rara dovuta alla mutazione del gene GNS (12q14.3) che codifica per N-acetilglucosanimio 6 sulfatasi. I primi sintomi compaiono tra i 2 e i 4 anni ma il coinvolgimento neurologico diviene più evidente intorno ai 10 anni con perdita delle abilità motorie e verbali. La diagnosi si basa sull'identificazione di alti livelli di HS nelle urine, sulla dimostrazione del deficit enzimatico su leucociti o fibroblasti e sull'indagine genetica.

PAZIENTI: Nel nostro Centro sono stati diagnosticati 3 pz, tutti di origine siciliana. Le prime sono due sorelle nate da genitori consanguinei. La pz 1 presentava lineamenti grossolani, irsutismo, limitazioni articolari, alterazioni scheletriche e lieve ritardo dello sviluppo psicomotorio. Dall'età di 4 anni ha presentato regressione delle acquisizioni linguistiche e aggressività con progressiva perdita delle abilità psicomotorie fino alla completa assenza di contatto con l'ambiente e all'incapacità a deambulare all'età di 10 anni. La sorella, pz 2, ha presentato un analogo decorso con un esordio più tardivo e un decorso più lieve. La pz 3, nata da genitori non consanguinei, ha esordito a 6 anni con iperattività e disattenzione e progressiva perdita delle abilità verbali espressive dagli 8 anni.

RISULTATI: L'MPS IIID è il sottotipo più raro con soli 32 pazienti segnalati in tutto il mondo. Il 41% sono di origine italiana, la metà dei quali del sud Italia (Calabria e Sicilia), e il 15% turca.

DISCUSSIONE: C'è sembrato interessante segnalare questa esperienza poiché con i nostri casi la gran parte dei pazienti italiani risulta provenire da un'area geografica corrispondente alla Magna Grecia.

Difetto di S-adenosil-omocisteina idrolasi: caratterizzazione clinica, neuroradiologica e biochimico-dinamica in un nuovo paziente

Porta F¹, Martinelli D², Cairoli S², Goffredo B², Sauro P¹, Chiesa N¹, Ciuffreda V¹, Nigro V³, Baric I⁴, Spada M¹

¹SC Pediatria, Malattie metaboliche, Torino, Italy, ²Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy,

³Universita degli studi della Campania, Napoli, Italy, ⁴University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il difetto di S-adenosil-omocisteina (SAH) idrolasi è uno dei quattro difetti di metilazione attualmente noti (accanto ai difetti di metionina adenosiltransferasi, glicina N-metiltransferasi e adenosina chinasi). Questi difetti sono generalmente accomunati da ipermetioninemia. L'espressione fenotipica del difetto di SAH idrolasi (10 pazienti descritti) è ampiamente variabile, con casi di idrope fetale, anomalie cerebrali/ipomielinizzazione, ritardo mentale, iperCKemia, insufficienza epatica, epatocarcinoma e casi clinicamente asintomatici.

METODI / PAZIENTI: Riportiamo un nuovo caso di difetto di SAH idrolasi e una sua valutazione metabolica in condizioni standardizzate.

RISULTATI: Il paziente è giunto alla nostra attenzione a 10 anni per iperCKemia remittente (range 400-1600 UI) e dolori muscolari. Gli accertamenti metabolici non hanno evidenziato anomalie, con normali concentrazioni di metionina (16 µmol/l) e omocisteina (10.8 µmol/l). Sintesi epatica e transaminasi erano altresì nella norma. L'analisi NGS ha rivelato la variante c. 428A>G (p.Tyr143Cys) in omozigosi nel gene AHCY, compatibile difetto di SAH idrolasi. Uno studio biochimico approfondito ha consentito di descrivere il profilo metabolico dei principali analiti implicati nel metabolismo metilativo (i.e. metionina, omocisteina, s-adenosilmetionina, s-adenosilomocisteina, creatina, adenosina, glutazione) in condizioni basali e dopo carico proteico (1.5 g proteine/kg). La risonanza magnetica cerebrale spettroscopica non ha rivelato alterazioni (evidenziando in particolare, normale picco di creatina).

DISCUSSIONE: Questo studio ha consentito un sostanziale approfondimento nella comprensione della dinamica del metabolismo nel raro difetto di SAH idrolasi. Il follow-up prospettico di questo paziente sarà essenziale per l'ulteriore definizione della storia naturale della malattia.

Un caso fatale di rabdomiolisi da deficit di LPIN1

Fiori L¹, Garavaglia B², Lamantea E², Uggetti C⁴, Bornati A⁵, Berti E⁵, Maggi L³, Vivaldo T¹, Scalfaro C¹, Gibelli M¹, Podesta' A¹

¹UOC Ped H S Carlo ASST SS Paolo e Carlo, Milano, Italy, ²UOC Gen Med e Mol IRCCS Ist Neur C.Besta, Milano, Italy, ³UOC Neurologia 4 IRCCS Ist Neur C. Besta, Milano, Italy, ⁴UOC Rad H S. Carlo ASST SS Paolo e Carlo, Milano, Italy, ⁵USSD A.Pat H S. Carlo ASST SSPaolo e Carlo, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'eziopatogenesi delle rabdomiolisi comprende quadri infettivologici tossico-metabolici traumi e miopatie genetiche. In letteratura sono stati segnalati casi di difetto del gene LPIN1. Anche i portatori risultano talvolta sintomatici.

METODI / PAZIENTI: NC 4 anni primogenito di genitori caucasici non consanguinei è giunto in ospedale per astenia e febbre, difficoltà alla stazione eretta e tachicardia sinusale (140 bpm) senza dolori muscolari. In anamnesi 5 mesi prima un episodio di rabdomiolisi (creatinfosfokinasi CPK 129000 U/L) con parametri vitali e neurologici corretti, risoltosi senza sequele. Le indagini infettivologiche e metaboliche eseguite (emogasanalisi ammonio lattato aminoacidemia acidi organici acilcarnitine) erano risultate negative. La RMN muscolo aveva posto il sospetto di polimiosite autoimmune con esami immunologici negativi. All'arrivo in ospedale all'attuale accesso il bimbo si presentava apirettico eupnoico tachicardico, restanti parametri corretti. È stata iniziata infusione con fisiologica. Esami ematici CPK 4900 U/L, MB mosse, resto negativo. Dopo un'ora bradicardia e asistolia. Manovre rianimatorie senza esito. Ecocardiocolordoppler al letto negativo. Eseguiti prelievo di sangue per genetica, biopsia muscolare e cutanea.

RISULTATI: Escluse malattie metaboliche, mitocondriopatie. Eseguita analisi gene LPIN1: evidenza di una mutazione nonsense e di una delezione esonica, ereditate dai genitori.

DISCUSSIONE: Il gene LPIN1 codifica per una fosfoidrolasi Mg 2-dipendente dell'acido fosfatidico che catalizza la defosforilazione a diacilglicerolo e fosforo, nel muscolo scheletrico ed in particolare nel miocardio. Episodi ricorrenti di rabdomiolisi sine causa o con esito rapidamente infausto devono indurre il sospetto di tale patologia per una diagnosi ed una consulenza genetica, con ricovero immediato in terapia intensiva durante gli episodi acuti, essendo questo l'unico regime adeguato a fronteggiare l'urgenza potenziale della patologia.

Ruolo della medicina narrativa nella relazione terapeutica: l'esperienza di un centro di malattie metaboliche ereditarie

Monge I^{2,3}, Rodella G^{1,3}, Tinazzi K², Descolari A², Dianin A^{2,3}, Gugelmo G⁴, Rigotti E², Bordugo A^{2,3}
¹Dip Scienze Materno-Infantili, Univ Vr, Verona, Italy, ²U.O.C. Ped A.O.U.I. Verona, Verona, Italy,
³U.O.S. Mal Metab Ered A.O.U.I. Verona, Verona, Italy, ⁴A.O. Santa Maria degli Angeli, Pordenone, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La Medicina Narrativa (NBM) si integra con l'Evidence-Based Medicine (EBM). La narrazione è un elemento rilevante per l'*empowerment* del paziente. La NBM interpreta: la percezione della malattia da parte della società (*sickness*), il convivere con la malattia (*illness*), il punto di vista del curante (*disease*).

METODI: Vengono analizzati i risultati dell'uso della NBM con una *pratica filosofica (Dialogo Socratico)* in un laboratorio adulti (12 persone, 4 pazienti e 8 genitori di pazienti) e con la *biblioterapia dello sviluppo* per un'adolescente e la madre. Sono stati forniti vari *oggetti narrativi*: un simbolo, una breve storia, un foglio su cui scrivere la propria "risorsa", 20 immagini casuali. Il laboratorio è durato 90 minuti: prima la lettura, poi la scrittura delle proprie emozioni e infine la condivisione. All'adolescente ricoverata è stata proposta una favola. La mamma ha partecipato al momento.

RISULTATI: Il laboratorio adulti ha evidenziato: la difficoltà in tutti del rapporto quotidiano con i familiari e la differenza fra adulti affetti e adulti genitori di bambini diagnosticati con lo screening neonatale allargato (SNE): nei primi vi è rabbia ma determinazione, nei secondi vi è il fantasma di una malattia non ancora manifesta. La NBM ha qui confermato il grande cambiamento anche a livello di vissuto di malattia che ha comportato l'introduzione dello SNE. La biblioterapia ha evidenziato un atteggiamento propositivo della figlia ma protettivo nella madre, mettendo in luce, in sintonia con la medicina di transizione, l'importanza fondamentale del raggiungimento di autonomia del paziente.

DISCUSSIONE: La NBM applicata alle Malattie Metaboliche Ereditarie è uno strumento complementare alla clinica e coinvolge tutte le figure protagoniste della *care*. La letteratura e la valutazione del peso scientifico dei dati sono scarse, importanti tuttavia potrebbero essere gli sviluppi futuri col coinvolgimento di filosofi, psicologi ed educatori.

Valutazione dell'indice aterogenico del plasma nei pazienti affetti da Glicogenosi tipo 1

Rossi A¹, Della Casa R¹, Fortunato G², Strisciuglio P¹, Parenti G¹, Melis D¹

¹Sec Ped, Dep Transl Med Sci, Fed II Univ, Napoli, Italy, ²Dep Mol Med Med Biotech, Fed II Univ, Napoli, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'iperlipidemia, elemento caratteristico della glicogenosi tipo 1 (GSD1), è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi. Vi sono tuttavia dati conflittuali sul rischio cardiovascolare (CV) nei pazienti affetti da GSD1. Recentemente l'indice aterogenico del plasma (PAI) è stato proposto come predittore del rischio cardiovascolare nella popolazione generale.

METODI: Sono stati valutati 19 pazienti (13 GSD1a, 6 GSD1b) e 38 controlli appaiati per età e sesso. Per ciascuno di essi è stato calcolato il PAI (Log TG/HDL). Sono stati inoltre valutati i principali parametri di controllo metabolico.

RISULTATI: I valori di PAI sono più elevati nei pazienti affetti da GSD1a rispetto ai controlli (0.99 ± 0.45 vs 0.22 ± 0.21 , $p < 0.001$), nei pazienti affetti GSD1b rispetto ai controlli (0.62 ± 0.24 vs 0.25 ± 0.27 , $p < 0.05$) e nei pazienti affetti da GSD1a confrontati con i pazienti affetti da GSD1b ($p < 0.05$). Nei pazienti affetti da GSD1a i valori di PAI correlano direttamente con i livelli sierici di glucosio ($\rho = 0.60$, $p < 0.05$) e colesterolo totale ($\rho = 0.81$, $p < 0.001$).

DISCUSSIONE: I pazienti affetti da GSD1 mostrano valori di PAI indicativi di elevato rischio CV; tale rischio sarebbe particolarmente elevato nei pazienti affetti da GSD1a. I dati di correlazione suggeriscono inoltre un possibile ruolo dell'iperglicemia (indice di overtrattamento?) nell'aumento del rischio CV. Considerato il progressivo aumento dell'aspettativa di vita, sono necessari studi per definire il rischio CV ed i parametri utili per ottimizzare la gestione clinica dei pazienti affetti da GSD1.

Whole exome sequencing in pazienti con sospetta malattia mitocondriale: gene *PUS1* e MLASA spectrum

Peluso F¹, Siri B², Palazzo V³, Bassanese F⁴, Giglio S^{1,3}, Savasta S⁴

¹DSBSC M. Serio, Univ di Firenze, Firenze, Italy, ²Dip Ped, OIRM, Univ di Torino, Torino, Italy, ³SOC Genetica Medica, AOU A. Meyer, Firenze, Italy, ⁴Dip Ped, IRCCS San Matteo, Univ di Pavia, Pavia, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il sequenziamento del esoma (WES) nelle malattie mitocondriali (MD) ha permesso l'identificazione di nuovi geni associati a fenotipi noti e l'ampliamento fenotipico di sindromi conosciute. Il gene *PUS1* codifica per la Pseudouridina Sintasi 1, coinvolta nelle modificazioni post-trascrizionali del tRNA citoplasmatico e mitocondriale. Ad oggi, mutazioni in *PUS1* sono descritte in letteratura associate ad una rara sindrome, autosomica recessiva, MLASA (MIM #6000462) caratterizzata da miopatia, acidosi lattica e anemia sideroblastica con presentazione clinica che varia a seconda dell'età di insorgenza.

METODI / PAZIENTI: Riportiamo il caso di un lattante che all'età di 4 mesi presentava microcefalia, nistagmo congenito, ipotonia, ritardo psicomotorio e di crescita. All'età di 2 anni è giunto alla nostra osservazione per crisi convulsive, ipoacusia neurosensoriale, acidosi lattica ed anemia. La RMN encefalo evidenziava scarsa rappresentazione della sostanza bianca sovratentoriale e corpo calloso assottigliato. L'eterogeneità clinica e l'esito delle indagini eseguite nel corso del ricovero, hanno indotto al sospetto di MD ed è stata dunque avviata terapia multivitaminica.

RISULTATI: Le indagini ematologiche e le analisi array-CGH hanno dato esito negativo. La biopsia muscolare ha evidenziato un deficit parziale di alcuni complessi della catena respiratoria. Il WES, eseguito all'età di 13 anni, ha permesso di individuare due varianti nel gene *PUS1*, in eterozigosi composta, mai riportate in letteratura e considerate probabilmente patogenetiche dai siti di predizione. Per cui veniva posta diagnosi di MLASA.

DISCUSSIONE: Ad oggi sono stati descritti 13 casi di MLASA. Il WES risulta, dunque, un'indagine fondamentale in considerazione dell'eterogeneità clinica e genetica delle MD. Nel corso del follow-up, la disponibilità del WES, ha consentito una precisazione diagnostica nonché l'ampliamento dello spettro fenotipico associato a nuova mutazione del gene *PUS1*.

Ruolo della nutrizione nei pazienti affetti da patologie mitocondriali ad esordio precoce

Guarnieri M^{1,3}, Dianin A^{2,3}, Rodella G^{1,3}, Gugelmo G⁶, Opri R^{1,4}, Rigotti E³, Giacomello L⁵, Banzato C³, Deganello M³, Cantalupo G⁴, Degani D⁷, Bordugo A^{2,3}

¹Università degli studi di Verona, Verona, Italy, ²UOS Malattie Metaboliche Ereditarie, Verona, Italy, ³UOC Pediatria, Verona, Italy, ⁴UOC Neuropsichiatria Infantile, Verona, Italy, ⁵UOC Chirurgia Pediatrica, Verona, Italy, ⁶AO Santa Maria degli Angeli, San Vito al Tagliamento, Italy, ⁷ULSS Veronese, Pediatra di libera scelta, Verona, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Le malattie mitocondriali ad esordio precoce compromettono rapidamente la funzione di più organi. L'approccio nutrizionale non è ben codificato né il ruolo della Nutrizione Artificiale (NA) nel mantenere la stabilità clinica e biochimica.

METODI/PAZIENTI: M, 4 anni, sindrome di Pearson. I primi 2 anni latte artificiale quasi esclusivo (intake calorico 81 kcal/kg, proteine 1,9 g/kg), scarsa crescita (Z score altezza -1,50), trasfusioni mensili per anemia. Tre ricoveri in corso di infezione con acidosi lattica (lattato 10.1 mmol/L). Con NA via gastrostomia percutanea (PEG) con formula polimerica completa a 2 anni e 1/2 (intake calorico 87,2 kcal/kg, proteine 2,1 g/kg) scomparsa episodi. A, 4 anni, mutazione del DNA mitocondriale m.3243A>G. Nei primi 2 anni 5 ricoveri per acidosi lattica in infezione (lattato 14.5 mmol/L). Assunzione quasi esclusiva di latte materno con crescita inadeguata (Z score altezza -0,86). A 2 anni iniziata NA con formula semielementare via PEG (intake calorico 95,7 kcal/kg, proteine 3,1 g/kg) e gestione domiciliare degli episodi infettivi. S, 3 anni, mutazioni del gene nucleare *GFMI*. Dai 4 mesi 4 ricoveri per vomito, disidratazione, scarsa crescita (Z score altezza -1,3) e acidosi lattica (14 mmol/L); a 9 mesi NA via PEG con formula semielementare (intake calorico 82,6 kcal/kg, proteine 2,2 g/kg). Nessun ricovero successivo.

RISULTATI: L'utilizzo di formula polimerica/semielementare con sondino nasogastrico e/o PEG non ha inciso sui parametri di crescita ma ha migliorato l'apporto calorico, in particolare durante situazioni di stress quali infezioni intercorrenti, riducendo l'acidosi lattica grave.

DISCUSSIONE: L'adeguatezza degli apporti calorici in pazienti con patologia mitocondriale ad esordio precoce va attentamente considerata. La possibilità di gestire a domicilio gli episodi infettivi, riducendo il rischio di un peggioramento dell'acidosi lattica, migliora la gestione di questi pazienti e la qualità di vita.

Presentazione Wilson-like con aumento delle transaminasi e ipoceruloplasminemia in un caso di *TMEM199-CDG*

Sapuppo A², Messina G², Le Pira A², Sturiale L³, Morrone A¹, Barone R², Fiumara A²

¹Dip di Neuroscienze, A.O.U. Meyer, FIRENZE, Italy, ²Dip di Medicina Clinica e Sperimentale, CATANIA, Italy, ³CNR IPCB, CATANIA, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: I difetti congeniti della glicosilazione (CDG) sono un gruppo eterogeneo di malattie del metabolismo, caratterizzate dal difetto di una delle tappe del processo di glicosilazione delle proteine. Un sottogruppo di CDG è dovuto ad alterata omeostasi del Golgi, con anomalie a carico sia della N- che della O-glicosilazione e interessamento multisistemico. Tuttavia, sono stati identificati dei casi ad esclusivo coinvolgimento epatico.

METODI / PAZIENTI: Presentiamo un caso di *TMEM199-CDG*, diagnosticato in una paziente che, dall'età di 2 anni, presentava ipertransaminasemia persistente, ipercolesterolemia (totale 228 mg/dl; LDL 176 mg/dl) e lieve epatomegalia con normale ecostruttura epatica. Ha eseguito indagini specifiche, che hanno rivelato ipoceruloplasminemia (6mg/dl), bassa cupremia (19mcg/dl), cupruria normale (29,8mcg/24h). Nel sospetto di Morbo di Wilson (WD), eseguiva analisi molecolare del gene *ATP7B*, che mostrava eterozigosi semplice per la mutazione p.Y741X (c.2223 T->A) nell'esone 8 del cr.13. Non potendo escludere del tutto tale patologia, eseguiva periodici follow-up clinico-strumentali, che non mostravano progressione di malattia.

RISULTATI: Essendo riportati in letteratura alcuni casi di CDG con quadro laboratoristico Wilson-like, eseguiva isoelettrofocusing delle sialotransferrine, che mostrava pattern compatibile con CDG tipo II. L'analisi molecolare ha evidenziato omozigosi per la variante patogenetica c.92G>C del gene *TMEM199* ed eterozigosi semplice per la variante di significato incerto c.2257T>C del gene *COG4* (CDG-IIj).

DISCUSSIONE: Numerose patologie rientrano nella diagnosi differenziale delle ipertransaminasemie pediatriche, tra cui alcune malattie congenite del metabolismo, come il WD. In caso di ipoceruloplasminemia, con presentazione Wilson-like, se la genetica non è suggestiva per WD, la nostra esperienza sottolinea di considerare l'evenienza di una CDG.

Intolleranza ereditaria al fruttosio, ipercolesterolemia familiare eterozigote e mutazione della apolipoproteina E: una sfida nutrizionale

Capra M¹, Bensi G¹, Pozzoli A¹, Biasucci G¹

¹UOC Pediatria e Neonatologia, Piacenza, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) è causata da una mutazione del gene per l'aldolasi B. I pazienti con HFI devono seguire una dieta priva di fruttosio per evitare conseguenze come vomito, ipoglicemia, epatopatia, scarsa crescita e coma. L'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HFH) è una condizione genetica con prevalenza di 1:250. I pazienti con HFH devono seguire una dieta ad apporto ridotto e controllato di grassi e di colesterolo per ridurre il rischio cardiovascolare.

METODI / PAZIENTI: C.G. giunge presso il nostro Centro a 6 mesi per vomito e dolore addominale, correlati ad assunzione di omogeneizzato di mela. Per riscontro di fruttosuria, analizzato il gene dell'aldolasi B e posta diagnosi di HFI, quindi intrapresa dieta senza fruttosio con follow-up clinico-metabolico. A 2 aa di età, riscontro di quadro lipidico alterato: colesterolo totale 7.4 mmol/l, LDL 5.17 mmol/l, HDL 1.91 mmol/l, trigliceridi 0.7 mmol/l. Anamnesi familiare negativa per patologia cardiovascolare e dislipidemie e quadro lipidico dei genitori normale. Si riscontravano 2 mutazioni de novo in eterozigosi dei geni codificanti per il recettore del colesterolo LDL e per Apolipoproteina E.

RISULTATI: C.G. ha iniziato dieta a ridotto apporto lipidico e di colesterolo, oltre che priva di fruttosio. Eseguito follow up clinico, metabolico e nutrizionale, con particolare attenzione allo sviluppo del gusto. Dopo due anni di follow up, crescita, sviluppo psicomotorio e condotta alimentare risultano adeguati all'età

DISCUSSIONE: Nei bambini con HFI la dieta è una terapia salvavita, mentre i bambini con HFH devono seguire una dieta ipolipidica per minimizzare il loro rischio cardiovascolare. L'effetto dei polimorfismi della Apolipoproteina E rimane in parte sconosciuto, ma sicuramente l'Apolipoproteina E è coinvolta nella suscettibilità del quadro lipidico alle modificazioni della alimentazione.

Galattosemia nei neonati in Puglia: valutazioni preliminari

De Tullio G¹, Miragliotta L¹, Cardinali R¹, Spera I¹, Lore T¹, Sallustio A¹, Simonetti S¹

¹Centro screening neonatali Puglia, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La Galattosemia di tipo I è causata da mutazioni nel gene del Galattosio-1-Fosfato Uridiltransferasi (GALT) che converte il Galattosio in Glucosio con conseguente accumulo tossico potenzialmente letale in caso di deficit. In base all'attività residua GALT, si distingue una forma severa "Classica" (CG) dalla lieve "Duarte" (clinica o biochimica) che non è un'emergenza clinica, ma può richiedere terapia specifica. Il quesito clinico è, dunque, distinguere precocemente le 2 forme standardizzando un test efficace. La prevenzione, basata sullo screening neonatale (NBS), ha una forte valenza clinica nel prevenire gravi comorbilità e mortalità. Lo scopo è dosare il TGAL nei neonati in Puglia per valutare l'incidenza del deficit di GALT e definire un cut off (COV) affidabile nelle decisioni terapeutiche

METODI / PAZIENTI: Il TGAL è stato dosato allo screening su 34850 neonati nei 12 mesi del programma di NBS della Puglia utilizzando il GSP ed un COV di 700 µmol/L di sangue. La positività al II° DBS comportava una valutazione clinica per richiedere un successivo DBS, un dosaggio dell'attività del GALT o il test genetico per la conferma diagnostica.

RISULTATI: È stato valutato il ruolo predittivo del TGAL su 34850 neonati. Per 109 (0,31%) è stato richiesto un II° DBS, la maggior parte (89; 81,6%) falsi positivi poiché negativi al richiamo; 14 (0,04%) e 8 (0,02%), rispettivamente positivi al II° o al III° e successivi DBS, sono stati valutati per l'attività del GALT e l'analisi molecolare. Quattro casi (0,01%) erano varianti biochimiche Duarte, 2 negativi e 1 caso (0,003%) era una CG. Inaspettatamente un caso (0,003%), con un TGAL=39.000 µmol/L allo screening e un'attività GALT normale, era in realtà una GALC

DISCUSSIONE: I dati preliminari mostrano un'incidenza in Puglia di 0,00014/34850. La valutazione precoce del TGAL, decisiva per guidare le scelte terapeutiche, incoraggia studi successivi per migliorare il COV

Profilo glicomico delle sieroproteine in un paziente con deficit dell'enzima Glucosidasi I (MOGS-CDG).

Esposito F¹, Barone R^{1,2,3}, Sturiale L¹, Cantalupo G⁴, Lo Barco T⁴, Rodella G⁵, Fiumara A³, Bordugo A⁵, Garozzo D¹

¹CNR IPCB, Catania, Italy, ²Neuropsichiatria Infantile, Univ Catania, Catania, Italy, ³Centro Malattie Metaboliche Univ Catania, Catania, Italy, ⁴Neuropsichiatria Infantile, Univ Verona, Verona, Italy, ⁵Centro Malattie Metaboliche, Univ Verona, Verona, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il gene *MOGS* codifica l'enzima Glucosidasi I che agisce nel Reticolo Endoplasmico modificando l'oligosaccaride GlcNAc₂-Man₉-Glc₃ richiesto per la biosintesi delle N-glicoproteine. Il deficit di Glucosidasi I è alla base di un raro disordine congenito della glicosilazione, noto come MOGS-CDG, ad oggi descritto in soli 4 pazienti. I segni clinici includono grave ritardo dello sviluppo psicomotorio, dismorfismi, epilessia, infezioni ricorrenti ed ipogammaglobulinemia.

METODI/PAZIENTI: Abbiamo studiato il glicofenotipo di un quinto paziente affetto da MOGS-CDG (pPro513Ser/p.Gly824Asp) mediante analisi MALDI-MS ed ESI-LC-MS, caratterizzando in dettaglio il profilo glicomico totale delle sieroproteine ed in particolare delle IgG.

RISULTATI: La paziente di anni 18 presenta tetraparesi, microcefalia, epilessia farmaco-resistente, infezioni polmonari ricorrenti e riduzione delle gammaglobuline. L'analisi delle isoforme della sialotransferrina è nella norma. L'analisi MALDI dell'N-glicoma totale del siero e di quello specifico delle IgG mostra la presenza di una glicofoma anomala GlcNAc₂-Man₇-Glc₃ (biomarcatore specifico della malattia). Si evidenzia inoltre aumento di glicani troncati, cioè mancanti di una antenna oligosaccaridica, e di specie in cui quest'ultima è sostituita da una o più unità di mannosio (glicofome ibride). L'analisi ESI-LC-MS ha confermato la presenza del biomarcatore glicomico nel siero e nelle IgG, nonché la presenza di glicofome ibride quali contributo di più isomeri.

DISCUSSIONE: L'analisi dettagliata del glicofenotipo ha evidenziato un'alterata glicosilazione delle sieroproteine in toto e delle IgG non descritta in precedenza, in linea con il difetto di biosintesi degli N-glicani dovuto a deficit di Glucosidasi I.

CONCLUSIONI: Questo risultato concorda con il fenotipo clinico caratterizzato da coinvolgimento immunologico. L'analisi MS delle glicofome del siero totale e delle IgG è indicativa per la diagnosi di MOGS-CDG.

Prevalenza della Fenilchetonuria nel 2017 in Puglia

Lore T¹, Sallustio A¹, Spera I¹, Miragliotta L¹, De Tullio G¹, Cardinali R¹, Simonetti S¹

¹Centro Screening Neonatali Puglia, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La Fenilchetonuria (PKU, OMIM 261600) è una delle amminoacidopatie più comuni. Può essere determinata dal deficit di phenylalanine hydroxylase (PAH), che catalizza l'idrossilazione della Fenilalanina a Tirosina in presenza del cofattore tetraibiopterina (BH4). Ciò causa l'accumulo di Fenilalanina (Phe) nel sangue con effetti neurotossici. Il trattamento consiste in una dieta a lungo termine e/o in una supplementazione con BH4. Lo scopo di questo studio è la descrizione della prevalenza della PKU in Puglia nel 2017.

METODI / PAZIENTI: I campioni sono ottenuti per deposito di alcune gocce di sangue su carta da filtro a 48-72 ore dalla nascita e analizzati nell'ambito del Programma Screening Neonatali della Regione Puglia. Il laboratorio processa tali campioni con uno Spettrometro di Massa Tandem API 3200 Triple-Quadrupole, ABSciex, abbinato ad uno strumento HPLC, Agilent 1200 series e impiega il kit NeoBase Non-derivatized MSMS, Perkin Elmer.

RISULTATI: Nel 2017 sono stati analizzati 30.694 DBS. Tra questi 70 campioni hanno richiesto una ripetizione del test. Quindici casi hanno confermato la positività con valori di Phe inclusi tra 171 Umol/L and 799 Umol/L e valori di Phe/Tyr ≥ 1.3 . Quattro casi sono stati classificati come PKU Classica (tutte femmine) e 11 come Iperfeninalaninemie, 6 femmine e 5 maschi. I neonati con screening positivo sono stati richiamati per il dosaggio degli amminoacidi plasmatici. Tutti i pazienti affetti da PKU Classica sono attualmente sotto trattamento dietetico e periodicamente monitorati con il dosaggio della Phe.

DISCUSSIONE: La prevalenza della PKU mostra considerevoli variazioni geografiche. Questo studio ha rilevato una maggiore incidenza in Puglia, 1:2046, rispetto a quella nazionale (nel 2016, 1: 3272) e rispetto all'incidenza europea di 1:10000.

Deficit di vitamina B12 secondario a carenza materna in lattante

Sallustio A¹, Lore T¹, Spera I¹, Miragliotta L¹, Cardinali R¹, De Tullio G¹, Tummolo A², Simonetti S¹
¹Centro Screening Neonatali Puglia, Bari, Italy, ²U.O.C. Malattie Metaboliche, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La vitamina B12 ha un ruolo importante nello sviluppo del sistema nervoso centrale. Questa vitamina non viene sintetizzata dal nostro organismo ma assunta attraverso l'alimentazione. La carenza di vitamina B12 nei neonati è principalmente secondaria a carenza materna. Dal punto di vista biochimico, il deficit di vitamina B12 porta ad un accumulo di acido metilmalonico (MMA), Omocisteina (Hcy) e Propionilcarnitina (C3).

METODI / PAZIENTI: Una neonata, sottoposta a screening neonatale allargato, presentava un incremento di Propionilcarnitina (C3). Il dosaggio degli aminoacidi e delle acilcarnitine è stato eseguito su spot da sangue essiccato mediante spettrometria di massa. Durante la prima consulenza pediatrica, è stato raccolto un campione di urine per il dosaggio degli acidi organici. Successivamente sia per la mamma che per la neonata sono stati dosati vitamina B12 sierica, folati e omocisteina.

RISULTATI: La neonata, gravidanza a termine, 3130gr e APGAR 9, presentava un incremento di C3 pari a 3.25 umol/L (v.n. ≤ 2.99), con i relativi rapporti: C3/C2 di 0.306 umol/L (v.n. ≤ 0.15 umol/L) e C3/Met di 0.17 (v.n. ≤ 0.13). La lattante, sottoposta a follow up, continuava a mostrare un incremento del valore di C3 e relativi rapporti, un'elevata escrezione di MMA e Metilcitrato, una bassa concentrazione sierica di vitamina B12 (145 pg/ml, cut off 160-850) ed alta di Hcy (45.7 umol cut off 6.6-17.8). Anche la mamma presentava una bassa concentrazione sierica di vitamina B12, folati nella norma, e alta concentrazione di Hcy. L'esame emocromocitometrico evidenziava anemia microcitica. In seguito a somministrazione per due settimane di vitamina B12 i parametri biochimici si erano normalizzati.

DISCUSSIONE: Alla luce dei risultati ottenuti risulta cruciale richiamare all'interno di un programma NBS neonati con valori alterati di C3 e relativi rapporti in quanto la diagnosi precoce può portare a trattamento facilmente correggibile.

Coma iperammoniemico in un paziente con deficit di otc: case report

Cardinali R¹, Sallustio A¹, Spera I¹, Miragliotta L¹, De Tullio G¹, Lore T¹, Ribezzi M³, Brienza N³, Tummolo A², Simonetti S¹

¹Centro Screening Neonatali Puglia, Bari, Italy, ²U.O.C Mal. Met. e Gen. A.O.U.Policlinico, Bari, Italy,

³U.O.C.Anes.Rianim. A.O.U.Policlinico, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di ornitina transcarbamilasi, (OTC-D, OMIM 311250), è un difetto del ciclo dell'urea a trasmissione X-linked responsabile di una condizione di iperammonemia. Il deficit di OTC presenta manifestazioni cliniche variabili con fenotipineonatali (early-onset) e fenotipia insorgenza più tardiva (late onset).

METODI / PAZIENTI: Riportiamo il caso di un paziente di 21 anni giunto al Pronto Soccorso per compromissione dello stato di coscienza e successivamente trasferito in Rianimazione, dove è stata riscontrata una condizione di coma con decerebrazione bilaterale. TAC e RMN dell'encefalo non hanno evidenziato alterazioni significative. All'ammissione è stato richiesto il profilo biochimico di base, l'analisi degli amminoacidi plasmatici (HPLC a scambio cationico), degli acidi organici urinari (GC-MS), dell'acido orotico (LC-MS/MS) e il profilo acilcarnitico (LC-MS/MS).

RISULTATI: Gli esami ematochimici hanno evidenziato una significativa iperammonemia, (865,2 μ g/dl; valori normali 11-32 μ g/dl), funzionalità epatica e renale nella norma. Il profilo amminoacidico plasmatico ha rilevato elevate concentrazioni di Glutamina (1008,2 μ mol/l, v.n.466-798), Ornitina (356,4 μ mol/l, v.n.55-135), e normali concentrazioni di Citrullina (40,7 μ mol/l, v.n.19-47). Il profilo escretivo degli acidi organici degli acidi urinari ha evidenziato la presenza di Acido Orotico, confermata dal dosaggio dell'Acido Orotico su DBS. Il profilo acilcarnitico è risultato nella norma. Dopo una settimana dal ricovero è stata dichiarata la morte cerebrale.

DISCUSSIONE: L'iperammonemia in associazione ad un aumento dei livelli plasmatici di Glutamina e alla presenza di Acido Orotico è compatibile con il deficit di OTC. L'analisi genetica ha evidenziato una mutazione associata al deficit di OTC late onset. Questo caso evidenzia come la diagnosi e il trattamento precoce siano fondamentali per prevenire i danni neurologici che possono determinare la morte del paziente.

Un metodo MS/MS per la determinazione dell'Acido Orotico come Second Tier Test nello Screening Neonatale

Spera I¹, Sallustio A¹, Lore T¹, Miragliotta L¹, Cardinali R¹, De Tullio G¹, Simonetti S¹

¹Centro Screening Neonatali Puglia, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di OTC (OTC-D, OMIM311250) è il più comune e grave tra i difetti del ciclo dell'urea (UCD). OTC-D provoca grave iperammonemia e elevati livelli di Acido Orotico (OA) in plasma e urine. Dal profilo amminoacidico è rilevato solo indirettamente attraverso i livelli di Glutamina, che riflettono l'ammonemia. I bassi livelli di Citrullina, correlati ad altre condizioni nei neonati, sono reperti aspecifici per OTC-D. OA è invece un buon marker: alti livelli di questo analita sono indicativi per OTC-D.

METODI / PAZIENTI: OA è determinato sui DBS usati per il NBS. Dopo il test di routine, eseguito con kit PE NeoBaseMSMS, se un neonato è a rischio per UCD, 80uL di una soluzione di Acido Formico 0.1% in Metanolo-Acqua sono aggiunti nello stesso pozzetto in cui il campione è già stato analizzato. 20uL di tale soluzione sono iniettati direttamente nello spettrometro di massa ABSciex API 3200 abbinato a HPLC Agilent 1200 Series. Viene eseguita un'acquisizione in MRM in polarità negativa. È applicato un gradiente di flusso usando una soluzione di Acido Formico 0.1% in Metanolo-Acqua.

RISULTATI: Il metodo di massa è un rapido second tier test per la determinazione dell'OA su DBS in caso di sospetto di UCD, e risulta determinante in caso di OTC-D. Il test viene eseguito in modalità semi-quantitativa, avendo come scopo quello di dare una conferma in maniera estremamente rapida e semplice. Per una quantificazione più accurata, in caso di determinazione di alti livelli di OA, il neonato verrà richiamato per analisi di conferma e valutazione clinica.

DISCUSSIONE: Il nuovo metodo è eseguito, come tutti i second tier tests, prima di allertare la famiglia, riducendo falsi positivi e richiami. Inoltre, è molto rapido e di semplice esecuzione: è eseguito direttamente nello stesso pozzetto in cui viene eseguito il test di Screening di routine, senza dover ripunzonare nè ripreparare il campione, ma semplicemente aggiungendo una soluzione di diluizione.

Diagnosi degli errori congeniti del metabolismo nei primi 18 mesi di screening neonatale esteso nella Regione Puglia

Tummolo A¹, Masciopinto M¹, Giannelli A¹, Fedele S¹, Miragliotta L², Cardinali R², Spera I², Melpignano L³, Papadia F¹, Simonetti S²

¹Malattie Metaboliche Giovanni XIII, Bari, Italy, ²Laboratorio Screening Giovanni XXIII, Bari, Italy,

³Direzione Sanitaria Policlinico, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo screening neonatale esteso (SNE) ai disordini congeniti del metabolismo (DCM) negli ultimi anni è stato implementato in molte Regioni Italiane, permettendo la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo di errori congeniti del metabolismo. La Regione Puglia ha iniziato questo percorso nel 2017. Riportiamo i risultati dei primi 18 mesi dello SNE in Puglia.

METODI / PAZIENTI: spot ematici di 56748 neonati ottenuti da tutti i centri nascita pugliesi tra marzo 2017 e settembre 2018 sono stati sottoposti a screening mediante l'uso di spettrometria in tandem massa (MS / MS). I risultati dello screening sono stati confermati dall'individuazione di alterazioni del profilo di acidi organici, aminoacidi, spot acilcarnitico e dall'analisi del DNA.

RISULTATI: Le percentuali di maschi e femmine tra i neonati sono state rispettivamente del 47% e del 53%. I valori di cut-off sono stati stabiliti utilizzando il metodo percentile. I risultati dello screening hanno mostrato positività per sospetto disordine congenito del metabolismo in 156 neonati. Di questi, 50 sono stati diagnosticati in ultima analisi come affetti da DCM, mediante conferma biochimica e/o genetica. Ventiquattro (48%) avevano disturbi del metabolismo degli aminoacidi, 9 (18%) disturbi del metabolismo degli acidi organici, 8 (16%) presentavano deficit parziale di biotinidasi, 5 neonati (10%) erano affetti da disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi, 3 da galattosemia (6%), 1 paziente da difetto del ciclo dell'urea (2%).

DISCUSSIONE: Cinquanta neonati affetti da disordini ereditari del metabolismo sono stati individuati mediante lo screening neonatale esteso. La diagnosi precoce ha permesso trattamento immediato e sopravvivenza in 49/50 neonati.

Screening neonatale positivo per elevato C5OH: diagnosi di 3-metilcrotonilglicinuria paterna

Donati M¹, Tubili F¹, Scaturro G¹, Funghini S², Ferri L³, La Spina L¹, Morrone A³, la Marca G², Pasquini E¹

¹Mal Met e Musc Ered,AOU Meyer, Firenze, Italy, ²Lab Scr Neon, Chim Clin e Farm,AOU Meyer, Firenze, Italy, ³Lab Biol Molec e Cell,Neurosc, AOU Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il difetto di 3-Metilcrotonil-CoA carbossilasi (3-MCC) è un errore congenito del metabolismo (ECM) della leucina autosomico recessivo. Diagnostici sono l'aumento della idrossi isovalericarnitina (C5OH) alle acilcarnitine plasmatiche e dell'acido 3-idrossi-isovalerico (3-HIVA) e di 3 metilcrotonil-glicina (3-MCG) agli acidi organici urinari. Il fenotipo è variabile, da crisi metaboliche acute con exitus neonatale, esordio in età adulta a quadri asintomatici. Dopo l'introduzione dello screening neonatale esteso (SNE) è l'organico-aciduria più frequente in neonati asintomatici che rimangono tali durante il follow-up. E' inoltre riportato SNE positivo secondario a patologia materna per passaggio transplacentare di metaboliti anomali in neonati sani

METODI / PAZIENTI: lattante di 2 mesi giunta al nostro centro per ulteriore valutazione per incremento di C5OH (1.03 µmol/L vn < 0.44) allo SNE eseguito presso altra sede e confermato in altro laboratorio. Anamnesi fisiologica, esame clinico, aminoacidi ed acilcarnitine plasmatiche, acidi organici urinari: nella norma. Nel sospetto di patologia materna, gli stessi esami sono stati eseguiti nella madre, risultati negativi. Sono stati inoltre eseguiti anche nel padre per anamnesi positiva per astenia e nell'ipotesi di eterozigosi nella piccola.

RISULTATI: le analisi paterne hanno mostrato C5OH 2 micromol/L (vn 0.02-0.12), C0 2.3 micromol/L (vn 12-50.7), carnitina totale 6.7 micromol/L (vn >15), 3-MCG 421 mM/mol di cr (vn < 2) e 3-HIVA 214 mM/mol di cr (vn < 15) negli acidi organici urinari, indicativi di difetto di 3-MCC. Esame clinico e valutazione cardiologica nella norma; iniziata supplementazione con carnitina con risoluzione della sintomatologia. In corso analisi genetico-molecolare.

DISCUSSIONE: il nostro caso mostra la possibilità di SNE positivo per patologia paterna probabilmente correlabile a stato di eterozigosi

Screening neonatale esteso: falso negativo in deficit di citrina

Donati M¹, Pochiero F¹, Tubili F¹, Scaturro G¹, Vasarri P⁴, Dal Poggetto P⁴, Funghini S², Falliano S³, La Spina L¹, Indolfi G⁵, Morrone A³, Pasquini E¹

¹Mal Met e Musc Ered,AOU Meyer, Firenze, Italy, ²Lab Scr Neon, Chim Clin e Farm,AOU Meyer, Firenze, Italy, ³Lab Biol Molec e Cell,Neurosc, AOU Meyer, Firenze, Italy, ⁴Ped, Nuov Osped, Prato, Italy, ⁵Unit Epatol Ped, AOU Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: nel pannello screening neonatale esteso (SNE) inserito nei LEA (legge 167/2016, DM, GU n° 267 del 15.11.2016) è inclusa la citrullinemia tipo II (deficit di citrina) difetto del ciclo dell'urea autosomico recessivo, dovuto a mutazioni nel gene SLC25A13. Il marker è l'aumento di citrullina. Si presenta con colestasi intraepatica, scarso accrescimento e ittero nei neonati (neonatal intrahepatic cholestatic caused by citrin deficiency, NICCD); scarso accrescimento e dislipidemia nei bambini più grandi; iperammoniemia e sintomi neuropsichiatrici negli adolescenti e adulti. Nella NICCD all'aminoacidemia vi è aumento di citrullina, arginina, treonina, metionina, fenilalanina e tirosina e del rapporto treonina/serina. Terapia: dieta priva di lattosio, supplementazione di trigliceridi a catena media, cibi ricchi in proteine e lipidi e poveri in carboidrati.

METODI / PAZIENTI: dal 1° mese di vita valutato presso altro ospedale per difficoltà alimentari e scarso accrescimento. A 2 mesi ci viene inviato per ittero colestatico. Genitori pakistani consanguinei, SNE a 48 ore di vita normale (citrullina 24.5 micromol/l vn 3-46, succinilacetone assente). Ipertransaminasemia, colestasi e lieve iperammoniemia. Ecografia epatica: minima iperecogenicità parenchimale, tratto biliare nella norma. Escluse cause infettive di epatopatia. Alla visita subittero, non organomegalia, peso 4 kg (-4DS), lunghezza 56 cm (-3DS).

RISULTATI: Galattosio su DBS e acido orotico urinario in range. All'aminoacidemia elevati citrullina e altri aminoacidi suggestivi di deficit di citrina. Iniziate dieta e terapia con acido ursodesossicolico e vitamine liposolubili. L'analisi del gene SLC25A13 ha mostrato la mutazione nota c.1763G>A p.(Arg588Gln) in omozigosi. Nel follow-up normalizzazione degli esami ematici, buon accrescimento staturo-ponderale.

DISCUSSIONE: In caso di epatopatia con colestasi neonatale ricordare il deficit di citrina e la possibilità di SNE falso negativo.

Un deficit di MTHFR da screening neonatale esteso sottolinea le criticità nell'uso della metionina come marcatore della patologia

Crisci D¹, Albano L¹, Di Tommaso S¹, Fisco M¹, Gallo G¹, Vallone F¹, Acquaviva F³, Fecarotta S³, Frisso G^{1,2}, Mazzaccara C^{1,2}, Parenti G³, Strisciuglio P³, Ruoppolo M^{1,2}

¹CEINGE Biotecnologie Avanzate s.c.ar.l, Napoli, Italy, ²Dip Med Mol Biot Med, Univ Federico II, Napoli, Italy, ³Dip Sci Med Trasl, Univ Federico II, Napoli, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di 5-10 metilen-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) è un raro disordine che coinvolge il metabolismo dei folati. MTHFR catalizza la riduzione del 5,10THF in 5MTHF, donatore di metili per la rimetilazione dell'omocisteina (Hcy) in metionina (Met)¹. La forma severa della malattia è caratterizzata da gravi sintomi neurologici, ritardo dello sviluppo, microcefalia e convulsioni.

METODI / PAZIENTI: La diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie è resa possibile grazie allo screening neonatale esteso (SNE). Si esegue il dosaggio di aminoacidi e acilcarnitine, mediante spettrometria di massa tandem, su spot di sangue essiccato (DBS) prelevato dal tallone del neonato tra le 48 e 72h di vita.

RISULTATI: Riportiamo il caso di un bambino nato in Campania da genitori non consanguinei. La determinazione di aminoacidi e acilcarnitine eseguita su DBS ha mostrato una bassa concentrazione di Met (3.9µmol/L VR 6-20µmol/L) e un alterato rapporto Met/Phe (0.14 VR 0.17-0.23). Al re-test si è riscontrata una normalizzazione di tale metabolita (6.07µmol/L). Trattandosi di un valore di Met ai limiti del cut-off è stato eseguito il dosaggio della Hcy plasmatica, che, risultata notevolmente aumentata, ha posto il sospetto di un deficit nel metabolismo dei folati. Il neonato asintomatico è stato sottoposto a terapia con Vit B12 e folati. L'analisi molecolare ha rivelato la presenza di 2 mutazioni missenso nel gene MTHFR confermando il sospetto diagnostico.

DISCUSSIONE: Il caso riportato sottolinea ancora una volta come la metionina non possa essere considerata un buon marcatore nei difetti di rimetilazione dell'omocisteina. Si mette in evidenza la necessità di sviluppare un metodo analitico volto ad identificare un marcatore più specifico da introdurre nel pannello dello SNE e l'importanza di eseguire il 2nd-tier test per la determinazione della Hcy in presenza di concentrazioni di Met basse o ai limiti del cut-off.

¹Huemer et al. 2015

Difetti metabolici materni: 10 anni di screening neonatale esteso in Campania

Gallo G², Villani G D R^{1,2}, Albano L², Crisci D², Di Tommaso S², Fisco M², Pecce R^{1,2}, Acquaviva F³, Fecarotta S³, Frisso G^{1,2}, Parenti G³, Strisciuglio P³, Ruoppolo M^{1,2}

¹Dip Med Mol Biot Med Univ Nap FedericoII, Napoli, Italy, ²Ceinge Biotechnologie Avanzate, Napoli, Italy,

³Dip Sci Med Trasl Univ Nap FedericoII, Napoli, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Una ricaduta dello screening neonatale esteso (SNE) è l'individuazione di difetti materni. Le più frequenti: carenza di Vit B12 e difetto primario di carnitina (CUD). La prima ha come marker l'aumento della propionil-carnitina (C3) e di omocisteina (HCys) nel siero e di acido metilmalonico (MMA) in siero e urine (1). Il CUD evidenzia livelli sierici molto bassi di carnitina libera (C0). Le alterazioni interessano la proteina OCTN2 implicata nel trasporto della C0 attraverso le membrane cellulari.

METODI / PAZIENTI: Valutare l'incidenza delle forme materne dei disordini del metabolismo diagnosticati nel nostro laboratorio (anni 2007-2018) mediante dosaggio di aminoacidi e acilcarnitine su dried blood spot (DBS) o siero, mediante spettrometria di massa tandem, e degli acidi organici urinari, mediante gas-cromatografia accoppiata a spettrometria di massa.

RISULTATI: Sono stati identificati 14 casi di carenza di B12 (0.012 %) e 1 di CUD (0.009 %). I neonati di madri carenti di B12 mostravano elevati livelli di C3 e di MMA sul DBS, di MMA nelle urine e di HCys nel siero. Le madri mostravano bassi livelli di B12 e alti livelli di HCys sierici. Il neonato della madre affetta da CUD mostrava ridotte concentrazioni di C0 e di diverse acilcarnitine; anche la madre, asintomatica, mostrava una drastica riduzione di questi metaboliti. Il trattamento con carnitene di entrambi risultava nella normalizzazione dei valori di C0 e acilcarnitine. L'indagine molecolare sulla madre ha evidenziato che è un eterozigote composito per due mutazioni che interessano l'esone 1 (p.N32S) e 2 (p.V151V) del gene SLC22A5. Il neonato presenta una sola mutazione (p.V151V) ed è quindi un'eterozigote non affetto.

DISCUSSIONE: Nel corso di 10 anni di NBS sono stati identificati in Campania 15 casi di difetti metabolici di origine materna, confermando ancora una volta l'utilità di questi programmi anche per l'identificazione di carenze metaboliche materne.

Caratterizzazione clinica, biochimica e strutturale di un nuovo paziente con alterazione del gene *Mitochondrial fission factor* (MFF)

Commone A¹, Manti F¹, Nasca A², Nardecchia F¹, Legati A², Semeraro M³, Ghezzi D², Garavaglia B², Leuzzi V²

¹Dip. Neuroscienze Umane Univ. La Sapienza, Roma, Italy, ²Un genet med e neurogenetica IRCSS Besta, Milano, Italy, ³Div. Metabolismo e R.U biochim, metab, Ospedale Bambino Gesù Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La proteina Mitochondrial Fission Factor (MFF) è parte di un complesso proteico che promuove la fissione di mitocondri e perossisomi. Finora 4 pazienti sono stati descritti con mutazioni in MFF, tutti con un quadro clinico di una sindrome di Leigh.

METODI / PAZIENTI: Il paziente è un ragazzo di 11 anni, nato da genitori consanguinei, la cui gravidanza è stata caratterizzata da ritardo di crescita intrauterino. Un fratello maggiore affetto da encefalopatia epilettica a esordio precoce è deceduto all'età di 16 anni. Il probando ha avuto un normale sviluppo psicomotorio fino all'età di 9 mesi, quando si evidenziava regressione psicomotoria. Esordio di crisi epilettiche miocloniche all'età di 18 mesi. All'osservazione (5 anni), il paziente mostrava grave disabilità intellettiva, microcefalia, tetraparesi spastico-distonica, atrofia ottica ed oftalmoplegia. Si evidenziava anche moderata steatosi epatica e colestasi. La risonanza magnetica mostrava un aumentato segnale T2 a livello di putamen e caudato bilateralmente. Un esteso work-up metabolico mostrava un aumento del lattato nel liquor e nel cervello (1H-MRS) con attività della catena respiratoria su biopsia muscolare ed attività della PDH su fibroblasti nella norma.

RISULTATI: Un pannello NGS per malattie mitocondriali ha evidenziato la variante c.892C>T (p. Arg298*) in omozigosi nel gene MFF. Studi di immunofluorescenza su fibroblasti mostravano un'anomala morfologia di mitocondri e perossisomi, assieme a una forte riduzione di MFF. Non sono state rilevate alterazioni biochimiche segno di malattia perossisomiale.

DISCUSSIONE: Come riportato nei disturbi che colpiscono la dinamica degli organelli intracellulari, come il deficit di DNML1, il nostro paziente mostra segni clinici suggestivi di alterazioni mitocondriali e perossisomiali. Gli esami di laboratorio confermano un severo coinvolgimento dei pathways del metabolismo energetico, mentre i biomarkers di disfunzione perossisomiale sono nella norma.

Dosaggio dei neurotrasmettitori liquorali in due pazienti con disturbo del movimento associato ad una mutazione di *ATPIA3*

Gueraldi D¹, Pascarella A¹, Rubert L¹, Polo G¹, Edini C¹, Massa P¹, Cazzorla C¹, Burlina A¹
¹UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Padova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'analisi dei neurotrasmettitori (NT) su liquor rappresenta un'indagine diagnostica essenziale nei disturbi del movimento. HVA e 5HIAA sono metaboliti rispettivamente di dopamina e serotonina e costituiscono i principali biomarcatori liquorali nei disturbi primitivi del metabolismo delle amine biogene. Tuttavia vari disturbi neurologici e metabolici possono alterare secondariamente il metabolismo dei NT.

METODI: Da gennaio 2016 a luglio 2018 sono stati esaminati 105 campioni di liquor per il dosaggio di HVA e 5HIAA mediante cromatografia ad alta prestazione con rivelatore elettrochimico HPLC/EC. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con deficit confermati di tetraidrobiopterina.

RISULTATI: In 62/96 (65%) campioni analizzati il profilo di HVA e 5HIAA è risultato nella norma. Nei rimanenti 32/96 (33%) campioni sono stati riscontrati valori patologici di HVA e/o di 5HIAA. I quadri clinici riportati erano: disturbi del movimento (41%), crisi epilettiche neonatali (26%), ipotonia (9%), sofferenza neonatale (4%). In 2 casi con presentazione acuta di ipotonia e coreoatetosi in età pediatrica e alterazione del profilo neurotrasmettitoriale è stata riscontrata una mutazione del gene *ATPIA3*. In un caso (P1) HVA era lievemente ridotto e 5HIAA ai limiti di norma, nel secondo caso (P2) entrambi i metaboliti risultavano deficitari. MTHF era ridotto in P2, non disponibile per P1

DISCUSSIONE:. Il dosaggio dei NT liquorali è un'indagine utile nel sospetto di un quadro neuromotorio di origine metabolica. Ad oggi, non sono riportate chiare associazioni tra deficit NT e difetti del gene *ATPIA3*. *ATPIA3* codifica per la subunità $\alpha 3$ della pompa Na^+/K^+ ATPasi, che si esprime selettivamente nelle cellule neuronali ed è implicato nella regolazione della neurotrasmissione. Le alterazioni identificate rappresentano un esempio di deficit secondario, portando a considerare nuovi approcci terapeutici volti a sostenere la regolazione dell'uptake neuronale.

Lo screening neonatale per malattia di Pompe (pd): l'esperienza di Padova

Pascarella A¹, Rubert L¹, Gueraldi D¹, Polo G¹, Cazzorla C¹, Massa P¹, Burlina A¹

¹UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Padova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo screening neonatale su DBS per la PD è consolidato in molti paesi per l'efficacia nel riconoscere tempestivamente pazienti affetti. Riportiamo la nostra esperienza nei pazienti diagnosticati mediante screening.

METODI / PAZIENTI: Dal 2015 viene eseguito screening neonatale della PD mediante tecnica LC-MS/MS su DBS. Ad oggi sono stati screenati 93679 neonati, 7 sono risultati positivi (2 EOPD, 5 LOPD) con un'incidenza di 1/13383 nati. Il pz 1 presenta alla nascita ipotonia assiale e necessità di ventilazione assistita non invasiva. PR 0,08s, ipertrofia marcata del SIV e delle pareti ventricolari, CPK 990 U/l, attività enzimatica GAA 0.45 uM/h, analisi molecolare c.1933G>A / c.2237G>A. Risulta CRIM positivo e inizia ERT a 12 giorni di vita (20 mg/kg ogni 10 giorni). Nel pz 2 riscontro di cardiomegalia fetale prima dell'induzione del parto, alla nascita assenza di respiro spontaneo e scompenso cardiaco che hanno necessitato di RCP e assistenza ventilatoria invasiva. P-R 0,07s, cardiomiopatia ipertrofica biventricolare e disfunzione sisto-diastolica severa. Ha necessitato di supporto ventilatorio invasivo e farmaci inotropi. CPK 1063 U/L, attività enzimatica GAA 0,49 uM/hr, analisi molecolare c.2560C>T/delezione esoni 4-5-6-7-8. A 5 giorni di vita inizia ITI (essendo risultato CRIM negativo) ed ERT (40 mg/Kg/settimana).

RISULTATI: Nel pz 1 (follow-up 10 mesi) miglioramento della cardiomiopatia e del tono muscolare e normalizzazione dei parametri biumorali dopo 4 mesi di ERT. Nel pz 2 (follow-up 3 mesi) CPK 131 U/L, sospensione della ventilazione e della terapia con inotropi e lieve miglioramento della cardiomiopatia dopo 2 mesi di ERT. Nei pazienti LOPD è in corso follow-up strumentale cardiaco e muscolare.

DISCUSSIONE: Nelle forme EOPD una diagnosi tempestiva e l'inizio precoce di ERT sono efficaci sul miglioramento del coinvolgimento cardiaco. Nelle forme LOPD indagini strumentali invasive e non devono essere valutate nel follow-up.

Screening neonatale positivo per iperfenilalaninemia: importanza dell'analisi del gene *DNAJC12*

Scaturro G¹, Pasquini E¹, Tubili F¹, Pochiero F¹, Procopio E¹, Daniotti M¹, Ferri L³, Malesci D³, Funghini S², Mura M², Morrone A³, Donati M¹

¹Mal Met e Musc Ered,AOU Meyer, Firenze, Italy, ²Lab Scr Neon, Chim Clin e Farm,AOU Meyer, Firenze, Italy, ³Lab Biol Molec e Cell,Neurosc, AOU Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: recentemente è stato riportato un nuovo difetto causa di iperfenilalaninemia (HPA). Il gene *DNAJC12* codifica per una co-chaperone di fenilalanina idrossilasi (PAH), tirosina idrossilasi e triptofano idrossilasi e causa anche alterazioni del metabolismo dei neurotrasmettitori. Spettro fenotipico variabile: spettro autistico, iperattività, disabilità intellettiva, distonia e parkinsonismo.

METODI / PAZIENTI: Due sorelle, genitori Pakistani consanguinei. Sorella minore nata in Italia e richiamata allo screening neonatale allargato per HPA (236 µmol/L vn 18-100) con phe/tyr aumentato; controllo successivo phe 542 µmol/L. Pterine e deidrofolatoridrossilasi su spot di sangue normali. Sorella maggiore nata in Pakistan: all'aminoacidogramma plasmatico HPA (493 µmol/l), all'esame clinico ROT scattanti, accenno a clono piede, impaccio motorio nelle prove di coordinazione, cadute durante la corsa. In entrambe iniziata dieta. Analisi molecolare del gene *PAH* e analisi NGS (next generation sequencing) del pannello di geni causa di HPA (*GCH1*, *PTS*, *QDPR* e *PCBD1*) negative. Avviata analisi molecolare del gene *DNAJC12*. Dosaggio liquorale dei neurotrasmettitori: normali livelli di prolattina e pterine, valori bassi di amine biogene. Oltre a dietoterapia, iniziata terapia con sapropterina, dopamina e idrossitriptofano.

RISULTATI: le pazienti sono risultate omozigoti per la nuova mutazione c.58_59del sul gene *DNAJC12* che determina la delezione di due nucleotidi esonici portando ad un'alterazione tipo frameshift e alla prematura formazione di un codone di stop p.(Gly20Metfs*2). Lo studio genetico familiare ha mostrato stato di eterozigosi in entrambi i genitori.

DISCUSSIONE: mutazioni sul gene *DNAJC12* sono descritte come causative di rare forme di HPA e il suo sequenziamento deve essere considerato in neonati positivi allo screening per HPA con analisi molecolare gene *PAH* negativa. A seguito di questo caso *DNAJC12* è stato incluso nel nostro pannello NGS di geni causa di HPA.

Valutazione dell'impatto emotivo nei genitori richiamati per screening neonatale positivo.

Cazzorla C¹, Massa P¹, Pascarella A¹, Rubert L¹, Gueraldi D¹, Fasan I¹, Rossi A¹, Burlina A¹
¹UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Padova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo screening neonatale esteso (SNE) è previsto per legge in tutta Italia. Lo scopo è prevenire l'insorgenza di sintomi acuti e migliorare l'outcome delle malattie metaboliche ereditarie comprese nel pannello. Lo SNE identifica pazienti a rischio di sviluppare una malattia che verranno sottoposti ad ulteriori indagini di accertamento. Ciò comporta per i genitori un forte impatto emotivo. L'obiettivo dello studio è misurare tali vissuti con particolare attenzione all'ansia e allo stress genitoriale.

METODI: Sono stati intervistati 35 genitori di neonati richiamati per positività allo SNE. I genitori hanno eseguito un colloquio psicologico e compilato le scale Stait-Trait Anxiety Inventory per misurare l'ansia di stato e di tratto, Parent Stress Index per identificare relazioni genitore/bambino stressanti e Vulnerable Child Scale come misura della preoccupazione relativa alla salute del figlio. Le valutazioni sono state eseguite in occasione del primo richiamo presso il Centro Malattie Metaboliche Ereditarie di Padova (T0) e dopo 6 mesi (T1).

RISULTATI: L'analisi è stata condotta su 20 madri e 15 padri. A T0 il 47% riporta un livello di ansia situazionale significativo (>98%ile). Tale livello tende a diminuire a T1. Gli aspetti che maggiormente incidono sull'ansia percepita a T0 sono: le informazioni ricevute durante il primo colloquio e il poter ricevere un adeguato sostegno psicologico. Non si rilevano livelli di stress clinicamente significativi nella relazione genitore/bambino. Il 27% dei genitori tende a voler offrire un'immagine di sé favorevole. Inoltre nessuno sperimenta un aumento della vulnerabilità per quanto riguarda la salute del proprio figlio.

DISCUSSIONE: Il nostro studio evidenzia che adeguate informazioni ricevute dai genitori prima dello screening e durante l'esecuzione delle indagini influenzano i livelli di ansia reattiva. Inoltre l'ansia percepita sembra non incidere sulla qualità della relazione genitore/bambino.

Efficacia dei trattamenti per la Mucopolisaccaridosi tipo I (MPS I), identificata allo screening neonatale esteso.

Rubert L¹, Pascarella A¹, Gueraldi D¹, Fasan I¹, Rossi A¹, Cazzorla C¹, Massa P¹, Burlina A¹
¹UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Padova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo screening neonatale per la MPS I è entrato nel pannello di screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie in molti Stati (USA, Europa, Asia). Dal 2015 in parte del Triveneto è attivo lo screening per tale patologia mediante tecnica LC-MS/MS. Riportiamo la nostra esperienza nel trattamento precoce mediante terapia enzimatica sostitutiva (ERT) e/o trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) in due pazienti identificati dallo screening.

METODI e RISULTATI: L'attività enzimatica dell'alfa-L-Iduronidasi (IDUA) è stata misurata con tecnica LC-MS/MS nel DBS. In caso di attività enzimatica ridotta, sono stati dosati i GAG urinari (LC-MS/MS) ed è stata eseguita analisi molecolare. Due neonati sono risultati positivi all'indagine dei GAG urinari e confermati mediante analisi molecolare. L'incidenza è stata valutata di 1 neonato affetto ogni 46,840 neonati. Paziente A.Y.: è risultato portatore di una forma Hurler/Scheie (in omozigosi c.1598C>G p.(Pro533Arg)) e all'età di 2 mesi è stata avviata ERT. Dopo il primo mese di trattamento i GAG urinari si erano normalizzati e al follow up a 16 mesi non erano presenti alterazioni ossee, epatomegalia. RMN era nella norma. Paziente B.E. è risultato affetto da una forma tipo Hurler (c.46_57delTCGCTCCTGGCC p.(Ser16_Ala19del) / c.603C>G p.(Tyr201*)). ERT a 18 giorni di vita. Presenta lieve ipoacusia ed opacità corneali. All'età di 6 mesi TCSE da cordone di donatore non correlato. La ERT è stata regolarmente mantenuta per tutta la durata della procedura trapiantologica. Dopo 4 mesi dal TCSE, il paziente è in buone condizioni cliniche e in chimerismo completo. Attività enzimatica IDUA su DBS nella norma.

DISCUSSIONE: La diagnosi precoce di MPS I ha permesso di identificare due pazienti asintomatici in cui è iniziato un trattamento terapeutico che (ERT e/o TCSE) che ha evitato l'instaurarsi della sintomatologia.

Carcinoma epatocellulare in un caso di deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi “lost in transition”.

Rigoldi M¹, Citterio D², Bhoori S², Mariani R¹, Rossi R E², Mazzaferro V², Piperno A¹

¹Univ Milano Bic, Mal Metab H S.Gerardo, Monza, Italy, ²Univ Milano, Ist Nazionale Tumori IRCCS, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: il deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi (deficit SAHH) è una ipermetioninemia metabolica ereditaria ultrarara con coinvolgimento epatico, neurologico e muscolare. La recente descrizione di 2 casi di epatocarcinoma(HCC) suggerisce anche la possibilità di un aumentato rischio di HCC.

PAZIENTI/RISULTATI: donna di 26 anni con diagnosi clinica/biochimica di deficit SSAH dalla prima decade di vita e a dieta a basso contenuto di metionina con valori fluttuanti tra 290 e 750umoli/l. Negli anni transaminasi fluttuanti da 2 a 5 x ULN, alterazione INR, attività fattore V al 60%, iperCKemia fluttuante (143-1854U/l), disturbi comportamentali e d'apprendimento. Fino a 18 anni seguita dall'epatologo. All'ultima ecografia (a 13 anni) ecostruttura epatica iperecogena diffusa. Dai 18 anni solo controlli ematochimici in autogestione, stazionari.

A 26 anni giunge al centro malattie rare dell'adulto:

-all'ecografia nodularità sospetta per HCC multifocale;

-alla RMN con mdc epatospecifico 7 lesioni HCC in entrambi i lobi (dimensioni massime 45 mm), 2 noduli displasici dubbi (displasia alto grado vs HCC differenziato);

-alla biopsia HCC grado G2; parenchima epatico extralesionale: severa fibrosi (F3-F4 METAVIR score), lieve steatosi.

-Esami ematici: alfa-fetoproteina (AFP) 1893UI/ml, CA19,9 86u/ML; GammaGT 60U/L, AST 174U/L, ALT 138U/L, bilirubina totale 1mg/dl, INR 2.1, antitrombina III 30%, proteina C 52%, albumina 3.4g/dL.

-Scintigrafia ossea, TAC encefalo e torace nella norma. EMG negativa per miopatia.

Sottoposta a plurimi trattamenti chemioembolizzazione (TACE) con riduzione delle dimensioni delle lesioni e riduzione della AFP del 90% ed attualmente è inserita in lista per trapianto epatico.

DISCUSSIONE:1) nel deficit SSAH vi potrebbe essere aumentato rischio di HCC già dalla III decade di vita; 2) le difficoltà di transizione, per mancanza di strutture idonee, costituiscono un rischio di perdita al follow up con ripercussioni anche molto gravi.

Disturbo del movimento associato a deficit di 3-idrossi-isobutirril-CoA idrolasi (HIBCH)

Pollini L¹, Manti F¹, Nardecchia F¹, Carducci C², Tolve M², Carducci C², Leuzzi V¹

¹Neur sal men, Neuro inf, Univ. Sapienza, Roma, Italy, ²Med gen speriment, Univ. Sapienza, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di 3-idrossibutirril-CoA idrolasi (*HIBCH*), è un raro errore del catabolismo della valina. I casi riportati in letteratura sono stati descritti come sindromi di Leigh o Leigh-like. Spesso la diagnosi si è resa possibile tramite *whole exome sequencing*. Descriviamo un nuovo paziente con deficit di *HIBCH*, diagnosticato in età adulta tramite il riscontro di uno specifico marker biochimico.

METODI / PAZIENTI: Riportiamo il caso di un paziente di 34 anni, con ritardo psicomotorio ed ipocinesia dai primi mesi di vita. Nel corso degli anni venivano descritti episodi di regressione neurologica e disturbo del movimento in iperpiressia. A 24 mesi si evidenziava una deambulazione atasso-spastica. Un progressivo peggioramento portava alla comparsa di distonie agli arti superiori e alla perdita della deambulazione a 12 anni. A 34 anni, il paziente mostrava una tetraparesi spastico distonica con disabilità intellettiva medio-grave, dismetria e titubation del capo, atrofia ottica con distrofia retinica, paralisi nello sguardo di verticalità ed una neuropatia periferica agli arti inferiori.

RISULTATI: Una RMN cerebrale mostrava lesioni bilaterali del globo pallido (Gp). Dosaggi ripetuti delle acilcarnitine su spot evidenziavano livelli elevati di 3-idrossibutirrilcarnitina (C4OH). Il conseguente sequenziamento del gene *HIBCH* mostrava una variante in omozigosi non precedentemente riportata (c.777T>A, p.Phe259Leu). Il dosaggio dell'attività enzimatica su fibroblasti, ne confermava la patogenicità.

DISCUSSIONE: Il deficit di *HIBCH* è una causa sottostimata e potenzialmente trattabile di sindrome di Leigh o Leigh-like. Nonostante il quadro suggestivo di patologia mitocondriale, esami in questa direzione si dimostrano inconcludenti. Markers biochimici e radiologici specifici, come l'aumento del C4OH e le lesioni selettive dei globi pallidi, possono indirizzare la diagnosi. Il deficit di *HIBCH* è diagnosticabile tramite lo screening neonatale esteso.

Difetto di cofattore del Molibdeno: descrizione di un fenotipo attenuato

Mazzantini S¹, Gasperini S¹, Galimberti C¹, Motta S¹, Righini A³, Iascone M⁴, Scelsa B²

¹Mal Metaboliche, Fondazione MBBM, Monza, Italy, ²Neurologia Ped, Osp Buzzi, Milano, Italy,

³Radiologia ped, Osp Buzzi, Milano, Italy, ⁴Lab Genetica, Osp Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di cofattore del Molibdeno (deficit MoCo) è un raro disordine a trasmissione autosomica recessiva. La forma classica si manifesta in età neonatale con una severa encefalopatia epilettica, microcefalia ed exitus precoce. Descriviamo un caso late-onset con fenotipo lieve in una paziente pediatrica con mutazione in omozigosi del gene MOCS2.

METODI / PAZIENTI: Genitori cinesi non consanguinei. Nata a termine, gravidanza normodecorsa. Sviluppo psicomotorio regolare fino a 15 mesi. All'età di 16 mesi, dopo un episodio febbrile sviluppo di emiparesi sinistra. L'RM encefalo evidenziava aree di alterato segnale nel nucleo dentato e globo pallido bilateralmente, sulfi-test positivo, s-sulfocistina nelle urine, ipouricemia. E' stata identificata una mutazione in omozigosi nel gene MOCS2 determinante una forma atipica late-onset di deficit del MoCo. A 36 mesi presentava un lieve ritardo di linguaggio, deambulazione autonoma con lieve spasticità. A 3 anni comparsa improvvisa di segni extrapiramidali e peggioramento della nota emiparesi anni in concomitanza di un episodio infettivo con regressione dei sintomi in pochi giorni, invariate le neuroimmagini.

RISULTATI: A 6 anni quadro neurologicamente stabile, lieve emiparesi sinistra che non ostacola la deambulazione con motricità fine solo lievemente compromessa; crisi convulsiva isolata a 21 mesi.

DISCUSSIONE: Il deterioramento neurologico è causato dall'accumulo progressivo di solfiti, che inibiscono il metabolismo mitocondriale portando a danni ischemici perlopiù in concomitanza con altri fattori (malattie intercorrenti, infiammazione). Ad oggi sono stati descritti pochi casi di forma late-onset di deficit MoCo con outcome lieve-moderato e variabilità fenotipica ma l'incidenza è probabilmente sottostimata. Riteniamo pertanto che il deficit MoCo debba essere considerato nella diagnosi differenziale in pazienti con lievi sintomi neurologici da causa ignota anche in assenza di convulsioni.

Deficit del gene *GTPBP3*: una presentazione lieve, Leigh-like

Fava G¹, Manti F¹, Carozzo R², Nardecchia F¹, Verrigni D², Piemonte F³, Bertini E², Leuzzi V¹
¹Dip Neur um, Neuro Inf, Univ Sapienza, Roma, Italy, ²Unit Mal Neuromus, Lab Med Mol, OPBG, Roma, Italy, ³Div Met Ric Unit Bioc Met, OPBG, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Le patologie mitocondriali presentano uno spettro fenotipico eterogeneo, e sono determinate da varianti nel DNA mitocondriale o in geni nucleari che codificano per proteine mitocondriali. Il gene *GTPBP3* codifica per la proteina mitocondriale GTP binding protein3, coinvolta nella modificazione del tRNA e quindi nella traduzione delle proteine mitocondriali. Mutazioni nel gene *GTPBP3* sono state recentemente associate a cardiomiopatia, acidosi lattica, encefalopatia e lesioni alla RMN a carico dei gangli della base e del tronco encefalico. Presentiamo un nuovo caso con un fenotipo clinico attenuato.

METODI/PAZIENTI: Bambino di 42 mesi nato a termine da genitori consanguinei, gravidanza normodecorsa. Secondo di tre germani, primogenita con disabilità intellettiva di grado medio e epilessia; riferita familiarità sulla linea paterna per epilessia e IMA. A 12 mesi si evidenziava un ritardo psicomotorio e più tardi un'incoordinazione motoria. A 3 anni il bambino presenta un ritardo globale di sviluppo, lieve atassia del tronco e ipotonia. La RMN dell'encefalo mostra estese lesioni bilaterali con restrizione della diffusione a carico dei talami e multipli foci di alterato segnale nella sostanza bianca. Vi è un aumento del lattato nel sangue, nelle urine e a livello cerebrale (H-MRS). Lo studio della catena respiratoria mostra una riduzione dell'attività dei complessi I e IV sul muscolo e del complesso V sui fibroblasti.

RISULTATI: Il pannello NGS per mitocondriopatie ha evidenziato un'eterozigosi composta per due nuove varianti sul gene *GTPBP3* (c.872C>G/p.N291S e c.1060G>C/p.A354P), ereditata da genitori sani.

DISCUSSIONE: In letteratura sono descritti 11 pazienti con difetto nel gene *GTPBP3*, associato ad uno spettro fenotipico variabile da forme severe con exitus precoce (scompenso metabolico) a forme attenuate con sopravvivenza nella seconda decade. Il nostro paziente, a fronte di estese alterazioni cerebrali, presenta una sintomatologia neurologica lieve.

CblC e paraparesi spastica: descrizione di un fenotipo di cblC che mima un disturbo demielinizzante

Pollini L¹, Cantalupo G³, Tolve M², Manti F¹, Carducci C², Nardecchia F¹, Bordugo A³, Solazzi R³,
Carducci C², Angeloni A², Leuzzi V¹

¹Neur sal men, Neuro inf, Univ. Sapienza, Roma, Italy, ²Med gen speriment, Univ. Sapienza, Roma, Italy,

³Dip chir, ginec, odon, ped , Univ Verona, Verona, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'acidemia metilmalonica con omocistinuria da deficit di cblC, è il tipo più frequente di difetto intracellulare del metabolismo della cobalamina. La paraparesi spastica è un sintomo relativamente frequente in pazienti con esordio in età adolescenziale o adulta. Abbiamo cercato di delineare le caratteristiche cliniche di pazienti con deficit di cblC e paraparesi spastica, riportando una possibile sovrapposizione con disturbi demielinizzanti.

METODI / PAZIENTI: Sono descritti 2 nuovi casi di pazienti con deficit di cblC associata a paraparesi spastica e 21 casi riportati dalla letteratura.

RISULTATI: Il primo paziente a 14 anni esordiva con difficoltà scolastiche e disturbo della deambulazione, evoluto nel tempo in una paraparesi spastica. La seconda paziente riportata a 10 anni esordiva con una paraparesi spastica con componente atassica. Entrambi i pazienti mostravano un decorso con ricadute e periodi di relativa stabilità clinica, lesioni demielinizzanti alla risonanza magnetica cerebrale e midollare. Nel primo caso era stata formulata una diagnosi di sclerosi multipla e nel secondo di neuromielite ottica. Il trattamento aveva portato scarsi benefici. Nei 23 pazienti descritti, la spasticità è il sintomo di esordio in 11 casi. La variante c.482G>A nell'esone 4, è riportata in 15 di questi casi.

DISCUSSIONE: I pazienti con cblC presentano un fenotipo clinico di paraparesi spastica "complessa", in cui i sintomi maggiormente associati sono atrofia ottica, neuropatia periferica, disturbi cognitivi e psichiatrici. Alcune forme di cblC, a causa del decorso "relapsing-remitting" e del quadro radiologico, possono mimare patologie demielinizzanti, causando un ritardo diagnostico e terapie non necessarie. La corretta diagnosi e il conseguente trattamento, ha migliorato l'outcome dei pazienti.

P-041

Il test breve di responsività alla tetraidrobiopterina è efficace nei pazienti pku adulti? L'esperienza di Padova.

Rossi A¹, Fasan I¹, Gueraldi D¹, Rubert L¹, Pascarella A¹, Polo G¹, Edini C¹, Cazzorla C¹, Massa P¹, Burlina A¹

¹UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Padova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La responsività alla tetraidrobiopterina (BH4) nei pazienti con fenilchetonuria (PKU) può essere stabilita attraverso il genotipo e/o un test da carico a BH4. Ad oggi non vi è uniformità nell'esecuzione del test (in Europa dura 48h, in USA fino a 4 settimane). La responsività a BH4 è stata definita come la riduzione >30% della fenilalanina (Phe) ematica, ma recentemente anche come aumento della tolleranza alla Phe e miglioramento del controllo metabolico. L'obiettivo dello studio è stato rivalutare la responsività a BH4 con test prolungato in pazienti PKU adulti non responsivi al test breve di 48h.

METODI: Tra il 2010 e il 2018 è stato eseguito test breve di responsività a BH4 in 65 pazienti PKU in età pediatrica (42) e adulta (23). 29/65 pazienti non sono risultati responsivi. Di questi abbiamo rivalutato 5 pazienti adulti (età 16-41 anni) con tolleranza alla Phe >500mg/die e almeno una mutazione BH4 responsiva (*Biopku.org*). E' stato praticato test di 4 settimane con BH4 a 20mg/kg/die. Phe e Tyr sono state dosate al basale (T0) e monitorate con DBS ogni settimana (T1-4).

RISULTATI: 4/5 pazienti hanno ottenuto una riduzione della Phe ematica >30% (43-75%) già a T1, mantenendo tale risultato fino al termine del test. 1/5 ha raggiunto una riduzione della Phe ematica >30% (55%) a T4. Tutti i pazienti hanno proseguito il trattamento con BH4 a 20mg/kg/die mantenendo la Phe ematica < 600µmol/l. Per tutti i pazienti è stato possibile aumentare gradualmente la tolleranza dietetica alla Phe (+ 67-200%) e diminuire l'apporto di proteine sintetiche (- 50-100%). Nessuno ha tuttavia totalmente liberalizzato la dieta.

DISCUSSIONE: Questo studio supporta i dati in letteratura secondo cui un test da 1 fino a 4 settimane può essere maggiormente efficace nel paziente PKU adulto. La nostra esperienza ci ha permesso di individuare pazienti responsivi che hanno potuto beneficiare di BH4 per liberalizzare la dieta e migliorare il controllo metabolico.

"Pattern recognition": il ruolo della neuroradiologia nel sospetto diagnostico di fucosidosi ad esordio precoce

Pellegrin S¹, Salandin M¹, Angriman M¹, Stanzial F⁶, D'Arco F⁵, Talenti G³, Parmeggiani L¹, Menna E¹, Cantalupo G², Molinaro G⁴

¹Neurologia Eta' Evolutiva, Osp Bolzano, Bolzano, Italy, ²UOC NPI, AOUI Verona, Verona, Italy,

³Neuroradiologia, AOUI Verona, Verona, Italy, ⁴Ter Intens Neonatale, Osp Bolzano, Bolzano, Italy,

⁵Paediatric Neuroradiology, GOSH, London, United Kingdom, ⁶Consulenza Genetica, Bolzano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: la fucosidosi è una rara malattia da accumulo lisosomiale, dovuta ad un deficit di L-fucosidasi. Clinicamente si manifesta con quadri di diversa gravità e con sintomi che, in fase precoce, rendono difficile la differenziazione da altre patologie neurodegenerative ad interessamento multisistemico.

PAZIENTI: bambina di 3,5 anni, di genitori consanguinei, nota dai 12 mesi per ritardo cognitivo e motorio associato a sordità bilaterale. Dai 30 mesi inizia una lenta regressione delle competenze psicomotorie. La RMN encefalo all'età di 1 anno mostra un quadro aspecifico di ritardo della mielinizzazione; il controllo eseguito a 3,5 anni evidenzia un pattern radiologico peculiare, che ha orientato il successivo iter diagnostico.

RISULTATI: la RMN encefalo eseguita a 3,5 anni è stata valutata in modo indipendente, in cieco da 2 esperti neuroradiologi. È stata riconosciuta la presenza di una marcata alterazione di segnale proveniente dalla sostanza bianca, associata ad un'alterazione a livello dei globi pallidi: ipointensità in T2/FLAIR e sottile stria iperintensa all'interno degli stessi ed iperintensità dei globi pallidi in T1. Tale reperto ha condotto alla diagnosi "neuroradiologica" di probabile fucosidosi ed ha guidato gli accertamenti volti alla conferma diagnostica.

DISCUSSIONE; l'associazione tra il quadro di leucodistrofia ed ipointensità in T2/FLAIR dei globi pallidi è stata descritta in letteratura come altamente suggestiva di fucosidosi. Il "pattern neuroradiologico" del nostro caso viene presentato accanto ad una piccola serie di casi clinici con reperti neuroradiologici sovrapponibili, raccolti presso il GOSH di Londra. Riteniamo che nella diagnosi differenziale delle patologie neurodegenerative il riconoscimento di tale pattern neuroradiologico sia utile per la rapida identificazione di questa rara forma di malattia lisosomiale e rappresenti un esempio di essenziale collaborazione tra neuroradiologi e clinici.

Studio delle vie motorie e sensitive nella sindrome HHH: verso la definizione di una nuova paraplegia spastica ereditaria

Olivieri G¹, Diodato D², Martinelli D¹, Longo D³, Di Capua M⁴, Pro S⁴, Bertini E², Dionisi-Vici C¹

¹U. O. Pat Met, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy, ²U. Neurom Dis, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy, ³U. Neuroradiol, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy, ⁴U Neurofisiol, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La sindrome Hyperornithinemia-iperammoniemia-omocitrullinuria (HHH) è un raro disordine del ciclo dell'urea caratterizzato da paraplegia e segni cerebellari lentamente progressivi, la cui fisiopatologia non è nota. Lo scopo dello studio è stato indagare il coinvolgimento delle vie motorie e sensitive, centrali e periferiche, nella sindrome HHH.

METODI/PAZIENTI: Riportiamo il follow-up a lungo termine (18.0 ± 13.1 anni) di 9 pz HHH (età media 24.4 ± 16.3). I pz sono stati sottoposti a esame obiettivo neurologico e valutazione funzionale; potenziali evocati motori (PEM) e somato-sensoriali (PESS) mediante rilevamento del tempo di conduzione centrale motorio (CMCT) e sensitivo (CMCS); elettroencefalografia (ENG); RMN di cranio e midollo.

RISULTATI: 9/9 pz presentavano segni piramidali, 3/9 una paraplegia spastica, 1/9 segni di neuropatia periferica, 7/9 segni cerebellari, 8/9 disabilità intellettiva (DI). Nessuno aveva deficit sensoriali. Lo studio neurofisiologico in 8/9 pz ha evidenziato: PEM patologici agli arti inferiori in 7/8 (88%) a muscolo rilassato (CMCT 21.2 ± 4.0 ms, v.n. 15.9 ± 1.5) e in 5/8 (63%) in contrazione (CMCT 18.0 ± 4.4 ms v.n. 12.5 ± 1.5); PESS borderline (CSCT 19.81 ± 4.0 ms; v.n. $16.4 \pm 1.4 + 3DS = 20.6$); ENG nella norma eccetto in 1 pz. La RMN ha mostrato atrofia cerebrale sovratentoriale (4/7 lieve, 2/7 moderata) e cerebellare (6/7 lieve) e del midollo (1/5 lieve, 1/5 moderata, 1/5 severa).

DISCUSSIONE: Il nostro studio evidenzia nella sindrome HHH un coinvolgimento predominante del tratto corticospinale rispetto alle vie sensoriali centrali, al network cerebellare e al SNP. Il meccanismo alla base di tale processo non è chiaro, ma le somiglianze fenotipiche con altri difetti del metabolismo, come l'argininemia o il deficit di P5CS, suggeriscono meccanismi sottostanti comuni. La presenza di segni piramidali, DI e possibile neuropatia, indica che la sindrome HHH dovrebbe essere inclusa tra le paraparesi spastiche ereditarie.

ALG12-CDG: analisi del fenotipo clinico e del glicofenotipo

Barone R^{1,2,4}, Sturiale L², Bianca S³, Meli C⁴, Fiumara A⁴, Garozzo D²

¹Neuropsichiatria Infantile-Univ. Catania, Catania, Italy, ²IPCB - CNR, Catania, Italy, ³Genetic Med.- Osp. Garibaldi - Catania, Catania, Italy, ⁴Centro Mal. Met. Policlinico -UniCT, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: ALG12-CDG è un raro difetto della sintesi degli N-glicani dovuto a mutazioni del gene *ALG12*, ad oggi descritto in nove pazienti. I segni clinici includono ritardo dello sviluppo, dismorfismi, microcefalia, ipotonia, atrofia cerebrale/cerebellare e coinvolgimento sistemico. Caratteristica la presenza di infezioni ricorrenti, ipogammaglobulinemia e ipogenitalismo.

METODI / PAZIENTI: Abbiamo caratterizzato il fenotipo di un nuovo paziente portatore di mutazione del gene *ALG12* (p.Gly123Arg/p.Leu480Pro) e analizzato il profilo glicomico delle sieroproteine con analisi MALDI-MS.

RISULTATI: Paziente di anni 5, affetto da disabilità intellettiva grave (QI: 39), deambulazione possibile con sostegno, linguaggio assente. Microcefalia, ipotonia, epilessia e neuroimaging indicativo di lesioni confluenti e simmetriche, non progressive della sostanza bianca cerebrale. Presenta dismorfismi, ipertricosi ed ipogenitalismo. Infezioni frequenti, riduzione ricorrente delle IgG sieriche. IgA ed IgM nella norma. Coagulopatia. L'analisi MALDI della transferrina sierica mostra una non completa occupazione dei siti di glicosilazione della proteina indicativo di CDG-I. In aggiunta, le analisi degli N-glicani sierici totali e quelli specifici delle IgG evidenziano la presenza di glicoforme anomale, quali specie ibride e ad alto contenuto di mannosio.

DISCUSSIONE: Il paziente riportato presenta segni clinici caratteristici del ALG12-CDG quali ritardo grave dello sviluppo, microcefalia, dismorfismi, ipogenitalismo ed infezioni ricorrenti. Si segnala inoltre la presenza di leucoencefalopatia. L'analisi del glicofenotipo evidenzia una alterata glicosilazione della transferrina e delle IgG.

CONCLUSIONI: Lo studio amplia lo spettro fenotipico del ALG12-CDG e dimostra una alterata glicosilazione delle IgG. Poiché la glicosilazione influenza le proprietà effettrici delle IgG, i dati presentati ampliano le conoscenze attuali sul fenotipo immunologico delle CDG.

Screening neonatale per malattia di Pompe, Fabry and MPS I: dal progetto pilota al Decreto Regionale per tutti i nati in Toscana

la Marca G^{1,2}, Forni G¹, Scolamiero E^{1,2}, Daniotti M⁵, Ferri L³, Malesci D³, Malvagia S¹, Funghini S¹, Pasquini E⁵, Morrone A^{3,4}, Donati M⁵

¹Lab Screen, Biochim e Farm, AOU Meyer, Firenze, Italy, ²Dip Sc Biomed Sperim e Clin, Unifi, Firenze, Italy, ³Lab Biol Mol, AOU Meyer, Firenze, Italy, ⁴Dip NEUROFARBA, Unifi, Firenze, Italy, ⁵SOC Neurol Ped, AOU Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: le malattie d'accumulo lisosomiale comprendono più di 70 diverse patologie, la maggior parte causate da deficit di enzimi responsabili della degradazione di macromolecole. Una diagnosi precoce permette un intervento terapeutico tempestivo durante la fase presintomatica prevenendo la comparsa di danni d'organo irreversibili. Nuove terapie e l'innovazione tecnologica hanno favorito la nascita di progetti pilota per lo screening neonatale di alcune LSD. Dal 1 novembre 2014, la regione Toscana e Umbria hanno partecipato ad un progetto pilota per lo screening neonatale di tre LSD: Malattia di Pompe (GAA), Malattia di Fabry (GLA) e Mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS I).

METODI / PAZIENTI: i campioni vengono incubati per 22 ore a 37°C con un cocktail di reazione contenete substrati e standard interni per la quantificazione simultanea dell'attività di tutti e tre gli enzimi. I prodotti di reazione, dopo una purificazione on-line, tramite una colonna di perfusione, vengono sottoposti a separazione cromatografica prima dell'analisi in LC-MS/MS. In caso di attività deficitaria, i neonati sono sottoposti a dosaggio enzimatico su leucociti e ad analisi molecolare per la conferma diagnostica.

RISULTATI: durante il progetto pilota, circa 75.638 campioni sono stati analizzati per le tre patologie. Su 108 neonati positivi allo screening, 49 hanno confermato il deficit enzimatico al retesting. L'analisi molecolare eseguita sui confermati ha permesso l'identificazione di 28 positivi (8 GAA e 20 GLA) e 10 pseudo-deficit (4 GAA and 6 MPS I).

DISCUSSIONE: attualmente soltanto un neonato con Malattia di Pompe è stato sottoposto a terapia enzimatica sostitutiva, mentre, tutti gli altri vengono periodicamente monitorati. In seguito ai risultati ottenuti e agli obiettivi raggiunti al termine del progetto, la regione Toscana ha reso obbligatorio il test per tutti i nati a partire dal 20 agosto 2018.

Disturbi del comportamento ed epilessia del lobo temporale in una paziente con malattia di Gaucher tipo 3

Zavattieri A¹, Cannarozzo M¹, Di Silvestre S¹, La Bruna F¹, Montana Lampo K¹, Sofia V², Fiumara A³, Barone R¹

¹Neuropsichiatria Inf. Uni. Catania, Catania, Italy, ²Clinica Neurologica Uni Catania, Catania, Italy, ³Clinica Pediatrica Uni Catania, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La malattia di Gaucher, patologia da accumulo lisosomiale, è dovuta al deficit dell'enzima glucocerebrosidasi e accumulo multisistemico di glucocerebroside. In base al genotipo e al coinvolgimento neurologico si distinguono tre forme (1-3). Il tipo 3 (neuronopatico subacuto-cronico) presenta un ampio spettro di manifestazioni. I sintomi neurologici più frequenti includono alterazioni dei movimenti oculari, disabilità intellettiva, epilessia e disturbo del comportamento

METODI / PAZIENTI: Donna di anni 30. Anamnesi familiare negativa per crisi febbrili ed epilessia. A 3 anni visceromegalia, anemia, ritardo di crescita indicative di GD (beta-glucosidasi in leucociti: 2.5 nm/mg/h; n.v. ≥ 10.2). A 13 anni iniziata ERT. A 15 anni per comparsa di epilessia generalizzata preceduta da aura iniziata terapia con carbamazepina e acido valproico con parziale beneficio. Studio del genotipo evidenziava omozigosi con mutazione L444P in omozigosi (GD3). Giunge presso questo centro per scoppi d'ira e di pianto, autolesionismo ed episodi caratterizzati da costrizione epigastrica ascendente di breve durata. Monitoraggio EEG: anomalie lente ed elementi puntuti sulle regioni temporali di destra. Intrapresa terapia con carbamazepina e levetiracetam in associazione a ERT con miglioramento della sintomatologia critica e psichiatrica.

RISULTATI: Il profilo elettroclinico della paziente è indicativo per epilessia del lobo temporale. Questa epilessia si caratterizza per la presenza di sintomi psichiatrici ed autonomici. Nella nostra paziente con GD3 è stata osservata una correlazione tra disturbi psichiatrici ed epilessia del lobo temporale ed una riduzione dei sintomi comportamentali ed emotivi dopo l'introduzione della terapia antiepilettica.

DISCUSSIONE: Per una prognosi migliore tutti i pazienti con GD3 e disturbi psichiatrici dovrebbero essere monitorati per epilessia ed eventualmente trattati con ERT e antiepilettici

Un caso clinicamente complesso... questione di geni?

Spezia E¹, Bellini M¹, Cortina I¹, Guerra A², Biasucci G¹

¹UOC Pediatria e Neonatologia, Piacenza, Italy, ²UO Pediatria, Policlinico di Modena, Modena, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: EDG, 7aa, nata a termine da parto spontaneo precipitoso, APGAR 5-8; in epoca neonatale extrasistoli ventricolari, difficoltà di suzione, MRGE; quindi microcefalia, ritardo dello sviluppo psicomotorio, diplegia spastica, strabismo; nonostante difficoltà nell'alimentazione e diagnosi di celiachia, accrescimento somatico regolare secondo curve PCI. Esordio di epilessia a 4 aa, in terapia con valproato con buon controllo delle crisi. Anamnesi familiare positiva per epilessia (ramo paterno) e adrenoleucodistrofia (ramo materno).

METODI/PAZIENTI: Numerosi accertamenti metabolici e genetici risultati nella norma. Ai CGH-array duplicazione a livello del cr 4q, di origine paterna di significato clinico incerto, descritta in pazienti con disabilità intellettiva. Condotta alla nostra osservazione all'età di 6 anni, in relazione alla clinica e agli accertamenti già eseguiti, eseguita determinazione di acido pristanico e fitanico e pannello di geni coinvolti nell'epilessia.

RISULTATI: Si evidenziava incremento valori di acido fitanico, con riscontro di mutazione del gene PEX7 (eterozigosi composta), gene associato a disordini nella biogenesi dei perossisomi, confermando la presenza di un fenotipo Refsum-like in EDG. Tra i disordini della biogenesi dei perossisomi rientrano peraltro mutazioni di geni coinvolti in gravi forme di adrenoleucodistrofia, presente nei familiari di EDG. Per la presenza di un fenotipo Refsum-like è stata avviata dieta a basso contenuto di acido fitanico, con miglioramento dell'aspetto cognitivo. Gli esami eseguiti hanno inoltre evidenziato mutazione a carico del gene KCNQ2, correlato con quadri di epilessia di severità variabile.

DISCUSSIONE: La complessità genetica (mutazione di PEX7, KCNQ2, dup cr 4) della paziente potrebbe pertanto spiegare la complessità del quadro clinico.

PDTA per la transizione del paziente adulto con Malattia Metabolica Ereditaria

Bettocchi I¹, Caletti T², Cataldi S², Pession A¹, Marchesini G², Cassio A¹

¹Centro Screening Mal Metab, S.Orsola, Bologna, Italy, ²Mal Metab, Osp Univ S.Orsola, Bologna, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: I soggetti con Malattie Metaboliche Ereditarie (MME) necessitano di una gestione integrata da parte di un team esperto, che preveda controlli periodici per tutta la vita. Il passaggio dalla gestione pediatrica all'età adulta rende necessario un adeguamento per monitorare nel tempo le comorbidità note, verificare la compliance terapeutica, adattare la terapia alle caratteristiche ed esigenze del paziente e garantire un intervento tempestivo in particolari situazioni (es. la gravidanza). Date queste premesse, è stato progettato un Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la transizione dal Centro Pediatrico di MME alla SSD Malattie del Metabolismo, presso l'AOU di Bologna S. Orsola-Malpighi.

METODI/PAZIENTI: Il PDTA è stato realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare ed include dati di processo e di outcome per valutare efficienza ed efficacia del percorso. La visita di transizione condivisa si svolge in area pediatrica, in presenza di pediatra metabolista, specialista in Scienza dell'Alimentazione dell'adulto, dietista e psicologo. Il programma viene illustrato al paziente e alla famiglia, per la definitiva condivisione ed accettazione. Il controllo successivo è programmato presso il Centro dell'adulto. Per alcuni casi più complessi, ove necessario il coinvolgimento di altri specialisti dell'adulto, sono state concordate le modalità di continuità assistenziale.

RISULTATI: Nel periodo Gen-Set 2018 sono transitati 33 pazienti (età 21-57 anni): 23 con Fenilchetonuria, 5 con Glicogenosi tipo I, 2 con Omocistinuria, 2 con Galattosemia e 1 con MetilCrotonilGlicinuria. Tutti i pazienti hanno eseguito la visita ambulatoriale condivisa prevista dal PDTA e sono stati inseriti nella programmazione assistenziale successiva.

DISCUSSIONE: L'esperienza è da ritenersi preliminare; la valutazione degli indicatori a breve e lungo termine dell'efficacia del percorso potrà fornire le prime indicazioni su aspetti positivi e criticità del PDTA.

Utilità del DBS nella diagnosi di adrenoleucodistrofia

Venti V¹, Amato B¹, Brafa Musicoro V¹, Motta M¹, Sullo F¹, Raudino F¹, Messina M¹, Pavone P¹, Pratico A¹, Fiumara A^{1,2}

¹U.O.Clinica Pediatria, Policlinico, Catania, Italy, ²C.R.R. Malattia Metaboliche, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'adrenoleucodistrofia è una malattia perossisomiale causata da mutazioni del gene ABCD1 con accumulo di VLCFA, C26:0(esacosanoico) e C24:0(tetracosanoico). Si caratterizza per la progressiva demielinizzazione assonale e un'insufficienza surrenalica, talvolta clinicamente silente.

METODI / PAZIENTI: Di recente abbiamo osservato un ragazzo di 16 anni, che da sei mesi presentava episodi di ansia, comportamenti ripetitivi e riduzione della socializzazione. Per la comparsa di un episodio critico, preceduto da disorientamento e allucinazioni visive, veniva sottoposto ad esami ematochimici, rachicentesi, con esito nella norma e videoEEG che mostrava rallentamenti con prevalenza destra. Alla RM encefalo si evidenziavano alterazioni di segnale della sostanza bianca sovratentoriale biemisferica e della sostanza bianca profonda dell'emisfero destro, analoghe alterazioni di segnale interessano il corpo calloso. Nel sospetto diagnostico di leucodistrofia, veniva sottoposto a varie indagini metaboliche tra cui il dosaggio degli enzimi lisosomiali e delle Acilcarnitine mediante spettrometria di massa accoppiata a cromatografia liquida(LC-ESI-MS/MS) che ha mostrato un significativo incremento di C26=0,09 µM (cutoff=0,02 µM) e un modico aumento di C24=0,05 µM (cutoff=0,03 µM).

RISULTATI: Questi valori sono risultati ulteriormente incrementati su un secondo DBS. In attesa della conferma molecolare, in considerazione dell'ereditarietà X-Linked è stato eseguito il dosaggio delle acilcarnitine anche nel fratello(14 anni) che ha mostrato valori significativamente aumentati e nella sorella(9 anni) i cui valori leggermente aumentati depongono per una condizione di portatrice.

DISCUSSIONE: Dall'introduzione dello SNE le nostre capacità diagnostiche sono aumentate e questa esperienza dimostra la validità del dosaggio delle Acilcarnitine su DBS, mediante MS-MS, per lo screening delle malattie perossisomiali e per una diagnosi rapida anche in epoca postnatale.

Un caso di fucosidosi con una grave forma di encefalopatia epilettica: un equilibrio precario.

Amato B¹, Brafa Musicoro V¹, Venti V¹, Sapuppo A¹, Catanzaro S¹, Salomone G¹, Portale A¹, Pustorino E¹, Smilari P¹, Greco F¹

¹Clinica Pediatrica, Università di Catania, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La Fucosidosi è una rara malattia lisosomiale autosomica recessiva, causata da deficit dell'enzima α -L-fucosidasi con conseguente accumulo di glicosfingolipidi, glicoproteine e oligosaccaridi contenenti fucoso nei lisosomi di vari organi.

METODI/PAZIENTI: Presentiamo il caso di una paziente con encefalopatia epilettica. A 2 anni è stata sottoposta a RM encefalo con spettroscopia che ha mostrato un quadro di ipomielinizzazione diffusa della sostanza bianca e nucleare, con abnorme accumulo di lattato e riduzione della colina. Alla biopsia muscolare riscontro di miopatia vacuolare con accumulo di lipidi e segni di sofferenza neurogena cronica. Il dosaggio di enzimi lisosomiali mostrava un valore inferiore ai limiti della norma di α -fucosidasi. A 7 anni per crisi tonico-cloniche inizia terapia con levetiracetam. A 10 anni, in concomitanza di infezione intercorrente delle vie urinarie, ha presentato episodi critici con caratteristiche ingravescenti, iniziava quindi terapia ev (midazolam, levetiracetam) e clonazepam. All'ingresso nel nostro reparto si evidenziavano angiocheratosi diffusa, sinofria, masse muscolari ipotoniche, piedi in equinismo e rigidità articolare, scosse di nistagmo orizzontale. All'EEG si evidenziava un quadro di sofferenza cerebrale diffusa. L'EEG registrava un tracciato monotono costituito da ritmi lenti, complessi punta/onda basso voltati sulle regioni occipitali di sinistra. Per la grave disfagia oro-faringea veniva posizionata PEG.

RISULTATI/DISCUSSIONE: L'encefalopatia epilettica è segnalata nella maggior parte delle malattie da accumulo lisosomiale con coinvolgimento del SNC ma non sono identificati pattern specifici clinici o EEGrafici. Il caso descritto è indicativo della complessità dei pazienti con Fucosidosi, per la quale al momento esiste solo terapia multidisciplinare di supporto. Pochi casi sono stati sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo. Sono in corso studi su una possibile terapia genica della malattia.

Analisi del profilo su urine delle differenti frazioni dei glucosaminoglicani in pazienti con mucopolisaccaridosi in LC/MS-MS

Sacchetti E¹, Semeraro M¹, Antonetti G¹, Rizzo C¹, Dionisi Vici C¹

¹U.O. Pat. Met., Ospedale Ped Bambino Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: I glicosaminoglicani (GAG) rappresentano una categoria di polisaccaridi strutturali con unità disaccaridiche ripetitive. Tra i più comuni vi sono il Dermatan Solfato (DS), l'Eparan Solfato (HS), il Condroitin Solfato (CS) e il Cheratan Solfato (KS). Nei pazienti affetti da mucopolisaccaridosi (MPS) si ha un accumulo tissutale di GAG, la cui composizione varia a seconda del difetto enzimatico.

METODI / PAZIENTI: Presentiamo, attraverso una quantificazione di *DS*, *HS* e *CS* mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS), un'analisi del profilo urinario sulle differenti frazioni dei GAG in due pazienti affetti da MPS IV-A e MPS III-A. L'Analisi è avvenuta confrontando campioni urinari ottenuti da soggetti di controllo e da pazienti con MPS.

RISULTATI: La quantificazione degli analiti su urine (espressi in µg/mL) di controlli sani, accoppiati per età ai pazienti MPS, ha mostrato le seguenti concentrazioni: DS, 0.001-0.006; HS, 0.04-0.07; CS, 0.003-0.008. Nei pazienti MPS le concentrazioni delle differenti frazioni dei GAG sono risultate le seguenti: a) paziente MPS IV-A, DS: 0.002 µg/mL; HS: 0.05 µg/mL; CS, 0.118 µg/mL; b) paziente MPS III-A: DS, 0.003 µg/mL; HS µg/mL, 0.351; CS, 0.008 µg/mL.

DISCUSSIONE: L'analisi LC-MS/MS ha permesso di confermare la diagnosi nei pazienti MPS. Il paziente con MPS IV-A ha mostrato livelli di CS aumentati, mentre i livelli di DS e HS sono risultati normali; il paziente MPS III-A ha mostrato livelli di HS aumentati, mentre CS e DS sono risultati nella norma. E' in corso la validazione analitica e l'introduzione del KS. L'utilizzo di separazione cromatografica ha consentito una precisa distinzione quali/quantitativa delle varie frazioni dei GAG, rendendo questo nuovo metodo utile per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti con MPS.

Lo screening neonatale esteso nella Sicilia Orientale

Messina M¹, Raudino F¹, Iacobacci R¹, Pittala A¹, Arena A¹, Garofalo M¹, Spina M¹, Giuffrida F¹, Arcidiacono A¹, Meli C¹, Fiumara A¹, Cardillo A¹

¹AOU Policlinico, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: in Sicilia sono stati identificati 2 Centri Regionali per l'attuazione dello obbligo per lo screening neonatale esteso (D.A. 579/17): l'ARNAS Civico di Palermo (Sicilia Occidentale) e l'AOU Policlinico di Catania (Sicilia Orientale).

METODI / RISULTATI: tutti i cartoncini vengono analizzati in spettrometria di massa tandem per la diagnosi precoce di 40 malattie metaboliche ereditarie. Viene eseguito inoltre lo screening per l'Ipotiroidismo Congenito, la Fibrosi Cistica, il difetto di Biotinidasi e la Galattosemia con metodo enzimatico su piattaforma GSP. Al 31 Agosto 2018 sono stati analizzati 15994 neonati della Sicilia Orientale. Il numero totale di analisi è pari a 19196. Per 96 neonati è stato richiesto un ulteriore cartoncino per alterazione del profilo delle acilcarnitine e per 17 neonati è stato richiesto l'accertamento diagnostico dopo valutazione del rischio. Sono state eseguite le seguenti diagnosi: 2 casi di Fenilchetonuria, 1 caso di Citrullinemia, 3 deficit 3 metilcrotonil CoA carbossilasi e 2 difetti materni di 3 metilcrotonil CoA carbossilasi, 3 deficit materni di Cobalamina. Mediante piattaforme GSP sono stati richiamati 100 neonati e poste 27 diagnosi: 18 affetti da Ipotiroidismo Congenito, 6 casi di Fibrosi cistica, 2 casi di Galattosemia e 1 difetto di Biotinidasi. Tutti i neonati richiamati sono stati presi in carico presso il Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e la cura della malattie metaboliche ereditarie del Policlinico di Catania. Sono tutti attualmente seguiti secondo protocolli di follow-up e linee guida consigliate per ogni patologia accertata.

DISCUSSIONE: lo SNE iniziato in Sicilia nel 2007 con progetto pilota rappresenta oggi una realtà istituzionale. Ha permesso la diagnosi precoce di patologie già inserite nei precedenti programmi di Screening e ha consentito la diagnosi precoce di altre malattie metaboliche. Inoltre sono state diagnosticate patologie materne.

Eterogeneità biochimica dei neonati con aumento della 3-OH-Isovalerilcarnitina evidenziati allo SNE nella Sicilia Orientale

Messina M¹, Raudino F¹, Iacobacci R¹, Pittala A¹, Arena A¹, Garofalo M¹, Spina M¹, Giuffrida F¹, Meli C¹, Fiumara A¹, Morrone A², Cardillo A¹, Caciotti A²

¹AOU Policlinico, Catania, Italy, ²AOU Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: l'aumento della 3-OH-Isovalerilcarnitina (C5 OH) allo SNE può essere la spia di alcuni errori congeniti del metabolismo e, tra questi, il difetto di 3-Metil-Crotonil-CoA-Carbossilasi (3-MCCD) è il più frequente. La conferma diagnostica necessita di accertamenti metabolici e genetici. Presso il Centro SNE di Catania, che raccoglie i cartoncini di 24 punti nascita della Sicilia orientale, a tutt'oggi sono stati analizzati 15994 neonati. Di questi, dieci sono stati richiamati per alterazione del profilo della C5 OH.

METODI / RISULTATI: i neonati richiamati e le mamme, sono stati sottoposti a ri-test per l'analisi delle acilcarnitine e all'analisi degli acidi organici (GC/MS). In cinque neonati e nelle relative mamme non è stata confermata tale alterazione. In un neonato la C5-OH è risultata normale come pure gli acidi organici urinari, mentre nella mamma è stato evidenziato un profilo biochimico tipico del difetto di 3-Metil-Crotonil-CoA-Carbossilasi, confermato geneticamente. In un neonato è stata confermata l'alterazione del profilo della C5-OH ed un aumento significativo dell'escrezione urinaria di acido 3-OH-Isovalerico. Lo stesso profilo metabolico è stato evidenziato nella mamma. Tre neonati presentavano alterazione della C5-OH, normale escrezione urinaria di acido 3-OH-Isovalerico ed assenza di anomalie metaboliche nelle mamme. L'analisi molecolare ha evidenziato in un neonato una variante probabilmente patologica c.273+1GC nel gene MCCC1 ed una variante patologica nota c.1015G>A (p.Val339Met) nel gene MCCC2; nella madre invece la mutazione c.1423G>A (p.Gly475Arg) nel gene MCCC2. Le analisi di genetica molecolare nei rimanenti pazienti sono ancora in corso.

DISCUSSIONE: riteniamo che lo SNE sia utile per identificare il difetto di 3-MCCD sia nei neonati che nelle mamme. Riteniamo che non sia ancora possibile poter dire se tale difetto enzimatico possa comportare, a lungo termine, fenotipi clinici patologici o del tutto asintomatici.

Malattia di Pompe ad esordio infantile: il ruolo dell'ERT nella cardiomiopatia ipertrofica

BRAFA MUSICORO V², VENTI V², AMATO B², PECORA G², PATANE F², SCALIA B², MAZZURCO M², SABINO L², PUSTORINO E^{1,3}, FIUMARA A^{1,3}

¹U.O. CLINICA PEDIATRICA, CATANIA, Italy, ²UNIVERSITA' DEGLI STUDI, CATANIA, Italy,

³C.R.R.MALATTIE METABOLICHE, CATANIA, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La Glicogenosi tipo II (Malattia di Pompe) ad esordio infantile è una rara malattia metabolica autosomica recessiva, dovuta al deficit dell'enzima lisosomiale Alfa-Glucosidasi (GAA) con conseguente accumulo di glicogeno a livello epatico e muscolare. Clinicamente si osservano ipotonia generalizzata e severa cardiomiopatia ipertrofica. In epoca pre-terapia enzimatica sostitutiva (ERT), l'exitus avveniva entro l'anno d'età per scompenso cardiocircolatorio; con l'ERT si è osservato un miglioramento della funzione contrattile ventricolare ed una risoluzione dell'ipertrofia, con conseguente allungamento della sopravvivenza.

METODI / PAZIENTI: Presso il CRR-MET di Catania, dal 2008 sono stati seguiti 4 pazienti con M. di Pompe ad esordio infantile, di età compresa tra 1 mese e 8 anni. All'esordio tutti i pazienti presentavano segni ECG ed ecocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra e del setto interventricolare, ridotta capacità contrattile del ventricolo sinistro (frazione di eiezione < 40%) e alterata funzione diastolica biventricolare (valutata con TAPSE e TDI). A circa 2 mesi dall'inizio dell'ERT, un paziente è deceduto per polmonite all'età di 3 mesi, una paziente è deceduta all'età di 1 anno per aritmia post-procedurale; 2 pazienti, oggi 3 e 8 anni, hanno mostrato un progressivo miglioramento del quadro cardiologico con riduzione dello spessore parietale e settale, aumento della capacità contrattile e del rilasciamento bi-ventricolare. In atto solo una pratica anche terapia con basse dosi di diuretico ed ACE-inibitore.

RISULTATI: La nostra casistica permette di confermare il ruolo "salva-vita" dell'ERT nella malattia di Pompe ad esordio precoce, grazie al miglioramento della cardiomiopatia ipertrofica

DISCUSSIONE: E' auspicabile utilizzare tecniche ecocardiografiche più sensibili e specifiche (come lo Speckle Tracking-Strain, STE) per valutare quantitativamente la funzione globale e regionale del miocardio ventricolare.

Deficit di anidraasi carbonica VA : un altro caso italiano

Bonarrigo F², Menni F², Galimberti C⁴, Alberti L¹, Salera S², Parini R⁴, Morrone A³, Furlan F²
¹LRRSN Osp Fatebene Sacco Osp Buzzi, Milano, Italy, ²Mal Met UOSD PedAltInt IRCCS Osp Policli, Milano, Italy, ³Lab Diagn Metab AOU Meyer, Firenze, Italy, ⁴Mal Met Ospedale San Gerardo, Monza, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di anidraasi carbonica VA(CAVA-MIM 615751)(CA5A[MIM 114761]), malattia autosomica recessiva, è caratterizzato da encefalopatia iperammoniemica neonatale con iperlattacidemia e chetonuria.

METODI / PAZIENTI: CL:nato a termine, parto spontaneo, non consanguineità dei genitori. In 3^o giornata: distress, anuria, coma, crisi elettriche all'EEG, acidosi iperlattacidemica (8,7 mmol/L), ipobicarbonatemia (14 mmol/L), iperammoniemia (fino a 692 μmol/L). Emodialisi per 48 ore. Per sospetta malattia metabolica si associa terapia con acido carginico, sodio benzoato- fenilacetato, arginina e bicarbonati ev. Rapido miglioramento delle condizioni generali: normalizzazione di ammonio e acidosi, conseguente scalo terapia farmacologica; mantenuto acido carginico nel sospetto deficit di carbamilfosfato sintetasi. Gli esami metabolici escludono acidosi organiche, difetti del ciclo dell'urea, deficit di piruvato carbossilasi: alanina (1769 μmol/L), glutamina (973 μmol/L), arginina (28 μmol/L), citrullina (29 μmol/L); acilcarnitine plasmatiche: ridotta C0 (5.92 μM; vn 10-21), aumento C4OH/C3DC (0,71 μM; vn 0,01-0,08), C3 (0,69 μM; vn 0,07-0,54); acido orotico negativo. Avviata analisi molecolare per CPS, NAGs e deficit di isoforme anidraasi carbonica (CAVA).

RISULTATI: Omozigosi delezione estesa esone 1 gene CA5A.

DISCUSSIONE: Il deficit di CAVA è riportato per la prima volta nel 2014. Finora sono noti 14 casi ad esordio neonatale con iperammoniemia, iperlattacidemia, chetonuria. La malattia ha di solito andamento benigno con unica crisi all'esordio e non necessità di terapia-dieta. Sono descritte crisi metaboliche successive, più lievi, in seguito ad episodi infettivi-disidratazione. La diagnosi è utile per impostare un follow-up specifico, diverso da quello dei difetti del ciclo dell'urea. Il monitoraggio nel tempo permette di verificare lo sviluppo psicomotorio, correlato soprattutto alla crisi encefalopatica neonatale e alla tempestività del trattamento dialitico-farmacologico, come nelle altre iperammoniemie neonatali.

Due rare mutazioni nel gene *HGD* in un paziente con una atipica forma di alcaptonuria.

Bruni V¹, Petrisano M¹, Carboni E¹, Tarsitano F¹, Battagliere I¹, Falvo F¹, Bonapace G¹, Concolino D¹
¹UO di Pediatria Univ Magna Graecia, Catanzaro, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'alcaptonuria (AKU) è una rara patologia autosomica recessiva clinicamente caratterizzata da urine scure, pigmentazione del tessuto connettivo (ocronosi), spondiloartrite precoce e valvulopatia cardiaca. L'AKU è causata da deficit dell'enzima omogentisato1,2-diossigenasi (HGO) e dal conseguente accumulo, dell'acido omogentisico (HGA), in diversi tessuti corporei. Il difetto enzimatico è dovuto a mutazioni del gene *HGD*, mappato sul cromosoma 3q21-23. Le mutazioni di *HGD* ad oggi riportate sono circa 180, la maggior parte delle quali sono di tipo puntiforme. Riportiamo il caso di due rare mutazioni nel gene *HGD* in un paziente di 15 anni con fenotipo severo.

METODI / PAZIENTI: R.A. è giunto alla nostra osservazione per la presenza di urine scure, pigmentazione scura delle sclere e dei padiglioni auricolari (ocronosi), secrezioni di colore scuro.

RISULTATI: L'esame molecolare ha evidenziato la presenza di due mutazioni nel gene *HGD*, una nell'esone 8 (c.502G>A), e l'altra nell'esone 13 (c.1057A>C).

DISCUSSIONE: Nonostante si siano fatti diversi studi per chiarire il meccanismo patogenetico delle mutazioni ad oggi riportate, l'associazione genotipo-fenotipo è tuttora poco chiara. Le mutazioni riscontrate nel nostro caso sono molto rare e mai riportate in associazione tra loro. Esse sono state descritte solo una volta, la c.502 G>A, in una famiglia Giapponese, la c.1057 A>C in un solo paziente Italiano, nel 2016 da Nemethova M et al. Il nostro sarebbe il secondo caso di Alcaptonuria causato dalla mutazione c. 1057 A>C supportando dunque l'ipotesi di Nemethova M et al. che possa trattarsi di una mutazione italiana. Inoltre il fenotipo del nostro paziente appare atipico, in quanto presentava, già dall'età di circa 10 anni, ocronosi, generalmente progressiva ed età-dipendente. Si può ipotizzare quindi che entrambe le mutazioni presenti nel nostro paziente abbiano un effetto deleterio nell'espressione del gene, come riportato in letteratura.

Risultati a lungo termine del trattamento con elosulfase alfa in due pazienti di età pediatrica

Falvo F¹, Carboni E¹, Tarsitano F¹, Petrisano M¹, Battagliere I¹, Bruni V¹, Moricca M¹, Concolino D¹
¹UO di Pediatria Univ Magna Graecia, Catanzaro, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La Mucopolisaccaridosi IVA è una malattia d'accumulo lisosomiale causata dal deficit dell'enzima N-acetilgalattosamina-6-solfatasi e dall'accumulo dei glicosaminoglicani (GAGs) condroitin-6-solfato e cheratan-solfato. L'unica arma terapeutica è la Terapia Enzimatica Sostitutiva (TES) con Elosulfase Alfa (EA). Riportiamo i risultati a lungo termine del trattamento con EA in due pazienti di età pediatrica.

METODI / PAZIENTI: Le 2 pazienti hanno effettuato TES con EA a 2mg/Kg/sett per 3 anni e 5 mesi, con pre-trattamento con cetirizina e paracetamolo per 12 mesi, poi sospeso per la presenza costante di benessere. Al tempo 0 e poi ogni 6 mesi, sono stati effettuati valutazione auxologica, esami ematochimici, dosaggio GAGs nelle urine, ecoaddome, spirometria, 6 MinutesWalkingTest (6MWT), Test delle scale.

RISULTATI: Attualmente le bambine hanno rispettivamente 11 e 9,5 anni. Nei primi 6 mesi di trattamento è stato registrato una riduzione dei GAGs nelle urine da 122 a 20 e da 103 a 67 µgGAG/mg Crea rispettivamente. Solo per la seconda paziente si è registrato un miglioramento nel 6MWT e nel test delle scale. L'incremento staturale è stato di 0,5 cm ogni 6 mesi. La riduzione dei GAG nelle urine si è mantenuta costante nel tempo, ma si è avuto un peggioramento della patologia scheletrica con conseguenze negative sulla performance fisica, riduzione del tempo e dei metri percorsi al 6MWT.

DISCUSSIONE: La TES con EA ha mostrato un buon profilo di sicurezza e efficacia nel ridurre l'escrezione urinaria di GAGs ma, a distanza di 3 anni + 5 mesi non si è confermato l'iniziale miglioramento nelle prove di performance fisica. Sono stati evidenziati segni clinici di progressione della patologia a livello scheletrico con peggioramento del quadro clinico generale e della capacità di autonomia in entrambe le pazienti. In nessuna delle due bambine si è registrato un incremento staturale significativo, che tuttavia si è mantenuto costantemente a 0,5 cm ogni 6 mesi.

Malattia di Pompe: caso clinico

Dominijanni V¹, Santoro L¹, Catassi C¹

¹SOD Clinica Pediatrica, Ospedale Salesi, Ancona, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Riportiamo il caso clinico di una paziente ricoverata a 40 giorni di vita per comparsa di dispnea ingravescente in benessere clinico, associata ad acidosi metabolica severa, iperglicemia e tachicardia parossistica sopraventricolare con FC di 400 bpm.

METODI/PAZIENTI: Per riscontro di ipertrofia biventricolare con frazione di eiezione ridotta, veniva effettuato dosaggio enzimatico su leucociti che metteva in evidenza deficit dell'alfa-glucosidasi leucocitaria, conducendo alla diagnosi di Malattia di Pompe (Glicogenosi tipo II). Venivano effettuati CRIM test, che risultava negativo e indagine molecolare del gene codificante l'alfa-glucosidasi da cui risultava stato di omozigosi per la mutazione non sense c.2608C>T.

RISULTATI: A circa due mesi e mezzo di vita, la piccola veniva sottoposta a posizionamento di CVC e avvio di terapia enzimatica sostitutiva, previa immunomodulazione mediante immunoglobuline ev, rituximab ev e metotrexate sc secondo protocollo condiviso a livello internazionale (Banugaria et al), in considerazione del maggior rischio di reazioni avverse (assenza di attività enzimatica residua).

DISCUSSIONE: La Malattia di Pompe è causata dal deficit dell'enzima alfa-1,4-glucosidasi, responsabile della degradazione del glicogeno. Il difetto enzimatico risulta nell' accumulo lisosomiale di glicogeno nei vari tessuti, tra cui i più compromessi rappresentati dalla muscolatura cardiaca, scheletrica e liscia. La malattia può esordire in età infantile o in età giovane-adulta. Nel primo caso, entro i primi mesi di vita compaiono: ipotonia severa, debolezza muscolare generalizzata, difficoltà di suzione e deglutizione, macroglossia, epatomegalia e cardiomiopatia ipertrofica. Nel secondo caso il quadro clinico predominante è quello di debolezza muscolare prossimale lentamente progressiva con coinvolgimento maggiore degli arti inferiori rispetto agli arti superiori. L'unica opzione terapeutica consiste nella terapia enzimatica sostitutiva.

Malattia di Fabry: correlazione genotipo-fenotipo in una casistica pediatrica.

Benvenuto S¹, Roppa K¹, Petrisano M¹, Scavone M¹, Falvo F¹, Bruni V¹, Moricca M¹, Concolino D¹
¹UO di Pediatria Univ Magna Graecia, Catanzaro, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La malattia di Fabry è una malattia da accumulo lisosomiale X-linked, causata dal deficit di α -galattosidasi A. Oltre 600 mutazioni sono state finora descritte nel gene *GLA*, a conferma dell'ampia variabilità fenotipica osservata nei soggetti affetti. Stabilire una correlazione genotipo-fenotipo consentirebbe un approccio diagnostico-terapeutico mirato.

METODI / PAZIENTI: A tale scopo sono state ricercate le mutazioni ed analizzati i quadri clinici relativi a 13 pazienti con esordio di malattia in età pediatrica (range di età alla diagnosi 1-22, media 10 ± 6), di cui 4 maschi e 9 femmine. Il Mainz Severity Score Index (MSSI) è stato applicato per un'analisi comparativa della severità delle mutazioni.

RISULTATI: Delle 7 mutazioni riscontrate nel campione, 4 mutazioni (p.Q283DfsX14, IVS3 +1G>A, p.G395A, p.F273S) sono state correlate ad un fenotipo classico, le 3 rimanenti (p.G172A, p.S126G, p.R112H) ad un fenotipo non-classico.

DISCUSSIONE: Le mutazioni p.G395A, p.Q283DfsX14, e p.F273S non erano state precedentemente descritte in letteratura. Le principali manifestazioni cliniche associate a ciascuna mutazione, e le relative risposte alla terapia enzimatica sostitutiva (TES), sono state messe in evidenza. Ulteriori studi sono necessari per rafforzare le correlazioni stabilite in questo studio.