

Messina M¹, Zago G¹, Rodella G^{1,2}, Dianin A^{2,3}, De Bernardi M^{2,3}, Monge P, Carcereri S⁴, Zaffanello M^{1,4}, Rigotti E⁴, Pietrobelli A^{1,4}, Pasini A⁴, Camprostrini N⁴, Ion Popa F⁴, Teofoli F⁴, Vincenzi M⁴, Camilot M⁴, Piacentini G^{1,4}, Bordugo A^{2,4}
¹Dip Mat Inf, Università di Verona, Verona, Italy
²UOS MME, AOUI Verona, Verona, Italy
³Dip Med Mol e Biotech Med, Federico II, Napoli, Italy
⁴Dip Pediatria, AOUI Verona, Verona, Italy

LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

Sono patologie rare e i singoli centri hanno esperienze limitate, comportando:

- Mancanza di approcci diagnostici e terapeutici standardizzati
- Ineguaglianze nel diritto all'accesso a cure di alto livello

BACKGROUND

A livello Europeo sono stati istituiti dei registri di gruppi di MME (iNTD, E-IMD, E-HOD). Tali registri sono parziali e talvolta la raccolta dati ha mostrato dei limiti di interoperabilità tra piattaforme.

Nel 2016 è stato istituito il MetabERN come Network Europeo di Riferimento per le MME.

Sotto l'ombrello del MetabERN, nel 2019 è stato istituito lo *Unified European Registry for Inherited Metabolic Diseases (U-IMD)*:

Registro pan-metabolico (1685 MME) che ricopre tutte le malattie metaboliche previste dal MetabERN.

Utilizza vocaboli controllati per codificare le diagnosi e descrivere le anomalie fenotipiche e utilizza un data set comparabile tra diverse piattaforme (ERDRI)

Si propone di adeguare i registri di Malattie Metaboliche Ereditarie già esistenti agli standard di U-IMD

Si propone di sviluppare data set standardizzati condivisi da MetabERN e *European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet)*

Il centro di MME di Verona ha una lunga storia di medicina preventiva. Nel 1976 viene istituito come centro screening per ipotiroidismo congenito. Nel Gennaio 2014 avvia lo screening neonatale allargato a 45 MME.

Dal 2014 ad oggi sono stati screenati 190612 neonati: 166 neonati hanno avuto conferma biochimica di malattia metabolica ereditaria e sono stati presi in carico per terapia e follow up.

METODI

Dopo aver ricevuto il consenso per la registrazione dei dati da parte del paziente si è proceduto alla registrazione in modalità anonima dei dati di diagnosi dei pazienti arruolati.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante algoritmo d'analisi programmato sulla piattaforma Python 3.9.7.

Per confrontare le medie è stato eseguito un Test di Student a due code, assumendo che le variabili siano tra loro IID e stabilendo una significatività statistica al 5%.

RISULTATI

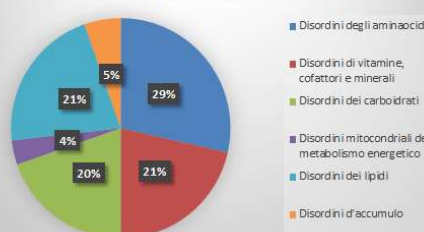
56 pazienti arruolati, 25 femmine e 31 maschi.

Il primo contatto tra paziente e centro specialistico:

- entro i 10 giorni di vita per i pazienti richiamati allo screening neonatale
- altamente variabile, da giorni ad anni per i diagnosticati dopo esordio clinico.

Suddividendo i pazienti del centro di Verona registrati nell'U-IMD secondo la suddivisione *IEMbase* dei disordini metabolici, la distribuzione dei pazienti è la seguente: 16/56 (29%) disordini degli aminoacidi, 12/56 (21%) disordini di vitamine, cofattori e minerali, 12/56 (21%) disordini dei lipidi, 11/56 (20%) disordini dei carboidrati, 2/56 (4%) patologie mitocondriali e 3/56 (5%) patologie da accumulo lisosomiale.

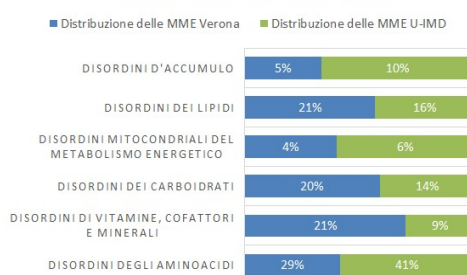
Gruppi di MME



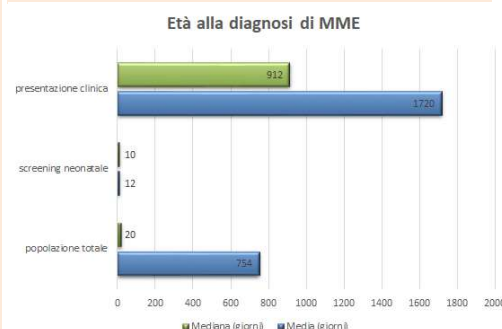
Confrontando la distribuzione di MME del centro di Verona e della coorte U-IMD come pubblicato nel 2021:

- I disordini degli aminoacidi sono predominanti in entrambe le coorti di pazienti
- Nel Centro di Verona sono maggiormente rappresentati i disordini dei lipidi (21%), dei cofattori e vitamine (21%) e dei carboidrati (20%)
- Le patologie da accumulo lisosomiali sono più rappresentate nella coorte U-IMD
- Per le malattie mitocondriali la percentuale tra i due gruppi è molto simile

DISTRIBUZIONE DELLE MME



Nella popolazione registrata nell'U-IMD del Centro di Malattie Metaboliche Ereditarie di Verona, la maggior parte (55% dei pazienti) è stato identificato a partire dallo screening neonatale, mentre il 45% è stato diagnosticato in seguito ad esordio dei sintomi. In tutti i pazienti la diagnosi è stata confermata con accertamenti biochimici e/o molecolari e/o con attività enzimatica.



Abbiamo dimostrato che l'età media alla diagnosi dei pazienti identificati allo screening neonatale e l'età media alla diagnosi dei pazienti che si presentano clinicamente sono diverse, in maniera statisticamente significativa. t-Test a due code: T stat = 3.02 p-value = 0.69%

CONCLUSIONI

Le MME sono patologie rare ed è fondamentale stabilire una collaborazione internazionale

Le patologie identificate allo screening neonatale sono prevalenti nella popolazione del centro di Verona

Abbiamo dimostrato che lo screening neonatale incide significativamente sulle tempistiche di diagnosi delle MME, e sulle possibilità di presa in carico precoce. Lo screening neonatale pone delle sfide in merito a disordini nuovi per cui la caratterizzazione di malattia e l'indicazione alla terapia sono insufficienti

Sono essenziali studi prospettici a carattere internazionale con strumenti validati e condivisi di follow up.



European
Reference
Network

MetabERN
European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders

