

SCREENING NEONATALE PER LA GALATTOSEMIA: 3 ANNI DI ESPERIENZA DEL CENTRO SCREENING DELLA SICILIA OCCIDENTALE

Santoro L¹, Granata O.M.¹, Graci S¹, Amodeo R¹, V. Bellavia¹, D'Angelo M¹, Di Fiore A², Caserta M², Castana C², Cardella F², Aronica T¹.

1CSN Sicilia Occ Osp Ped G Di Cristina PA, Palermo, Italy, 2UO Oncoematologia Ped ARNAS Civico PA, Palermo, Italy

XI CONGRESSO NAZIONALE SIMMESN, 2-3-4 DICEMBRE 2021 BOLOGNA

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La galattosemia è una rara malattia metabolica, autosomica recessiva, da deficit di uno degli enzimi deputati alla conversione del galattosio in glucosio. La forma più grave è la Galattosemia classica da deficit di galattosio-1-fosfato uridil-transferasi (GALT), più rare sono le forme da deficit di galattochinasi (GALK) o UDP-galattosio 4-epimerasi (GALE). Recente è l'identificazione di un quarto tipo da deficit di galattosio mutarotasi (GALM). Esiste inoltre la variante Duarte (D) con attività GALT solo parzialmente ridotta. Il deficit di un enzima causa variabile accumulo di galattosio e suoi metaboliti con danni a volte fatali. Lo screening neonatale (NBS) e la restrizione dietetica tempestiva modificano la prognosi.

METODI / PAZIENTI:

Nel nostro CSN, lo screening per galattosemia è stato introdotto nel 2018. Per i casi che presentano livelli di Galattosio totale (TGAL) aumentati è stata dosata l'attività enzimatica GALT. Il dosaggio di TGAL della GALT è effettuato con metodo enzimatico.

RISULTATI:

Dal 2018 al 2020 su 54.655 nati, sottoposti a screening neonatale, sono stati identificati 14 casi sospetti di galattosemia, con un valore di galattosio totale medio di 12.6 mg/dl e un dosaggio medio dell'attività enzimatica di GALT di 4.7 U/dl, eccetto un caso che mostrava valori normali. Tutti i casi confermati allo screening sono stati avviati alla consulenza genetica. La genotipizzazione ha permesso di identificare 5 eterozigoti composti per una variante patogena GALT profonda associata alla variante D genotipo (G/D2) con una frequenza di 1/7420 nati. Gli altri sono risultati eterozigoti semplici per varianti patogenetiche. Sono state identificate 6 differenti mutazioni: 3 mutazioni missenso patogenetiche note (c.584T<C/p.Leu195Pro, c.563A<G/p.Gln188Arg, c.855G>T/p.Lys285Asn); una mutazione non nota, la cui analisi bioinformatica ha indicato un suo possibile effetto deleterio sulla funzione della proteina (c.215 A>G/p.Asn72Ser); 2 mutazioni benigne (c.940A>G/ Duarte p.Asn314Asp e una variante benigna Los Angeles p Leu 218). Riportiamo un caso per probabile variante patogenetica GALT (G/G), identificato e trattato precocemente, fratello di una paziente con forma classica ad esordio grave.

CASI	TGAL 1° SCREENING (mg/dl)	TGAL 2° SCREENING (mg/dl)	GALT (U/dl)	GENOTIPO	FENOTIPO
1	10,3	13,3	2,8	c.855G>T/c.940A>G	G/D2
2	16,5	13,6	4,4	563A>G/c.940A>G	G/D2
3	10,6	9,8	6,9	c.940A>G/wt	G/N
4	9,8	9	<2,5	c.584T<C/c.940A>G	G/D2
5	14,8	14	4,7	c.215A>G/wt	G/N
6	11,7	12,1	2,8	c.584T<C /c.940A>G	G/D2
7	12,5	13,6	21,3	c.940A>G/wt	D2/N
8	11,6	10,1	6,5	c.563A<G/wt	G/N
9	14,6	10,9	5,5	c.584T<C/wt	G/N
10	16,9	2,5 (dieta)	2,9	c.563A>G/c.940A>G	G/D2

Tab. 1:Casi risultati positivi allo screening per galattosemia e avviati a consulenza genetica. I casi in corso di genotipizzazione non sono riportati in tabella

DISCUSSIONE:

I soggetti con eterozigosi semplice o composta G/D2 sono stati messi a dieta libera dopo l'esito della diagnosi genetica. Riportiamo un caso eterozigote composto con genotipo c.563 A>G/c.940A>G che, mostrava allo screening valori particolarmente alti di TGAL e attività enzimatica GALT molto ridotta. Alla sospensione della dieta mostrava sintomi aspecifici quale vomito ricorrente, il che ha portato al ripristino delle restrizioni dietetiche. Un caso analogo è riportato in letteratura, ciò conferma la necessità di un monitoraggio della dieta nei primi anni di vita anche nei casi di fenotipo G/D2. Segnaliamo inoltre un paziente identificato e trattato precocemente, fratello di una paziente affetta da galattosemia classica che, in epoca pre-SNE aveva presentato esordio grave con sepsi neonatale e insufficienza epatica. La galattosemia è una patologia eterogenea sul piano clinico e genetico. Lo SNE consente di identificare e trattare tempestivamente i neonati con forma classica, potenzialmente fatale, ma anche l'identificazione delle forme intermedie che necessitano un follow-up dedicato, intervenendo su possibili danni a medio e lungo termine. È inoltre necessario un follow-up multidisciplinare poiché alcune complicanze risultano indipendenti dalla dieta. Lo studio genetico-molecolare dei soggetti positivi allo SNE consente di ampliare le conoscenze su questa patologia complessa e ancora in parte sconosciuta.

Bibliografia

1-E. Viggiano, A. Marabotti, A.P. Burlina, C. Cazzorla, M.R. D'Apice, L. Giordano, I. Fasana, G. Novelli, A. Facchiano, A.B. Burlina. Clinical and molecular spectra in galactosemic patients from neonatal screening in northeastern Italy: Structural and functional characterization of new variations in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene. Elsevier B.V.2015.
2-Dennis E. Freer, Can Ficicioglu, and David Finegold. Newborn Screening for Galactosemia: A Review of 5 Years of Data and Audit of a Revised Reporting Approach. Clinical Chemistry 56:3 (2010).
3-F. Porta, S. Pagliardini, V. Pagliardini, A. Ponzone, M. Spada. Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. World J Pediatr, 2015 11:160-164.
4-Brook M. Pyhtila, Kelly A. Shaw, Samantha E. Neumann, Judith L. Fridovich-Keil. Newborn Screening for Galactosemia in the United States: Looking Back, Looking Around, and Looking Ahead. JIMD Reports 2014
5-LindseyWelling , Anita Boelen, Terry G.J. Derks, Peter C.J.I. Schielen, MaaikedeVries, MoniqueWilliams, Frits A.Wijburg, Annet M. Bosch. Nine years of newborn screening for classical galactosemia in the Netherlands: Effectiveness of screening methods, and identification of patients with previously unreported phenotypes. Molecular Genetics and Metabolism 2016.