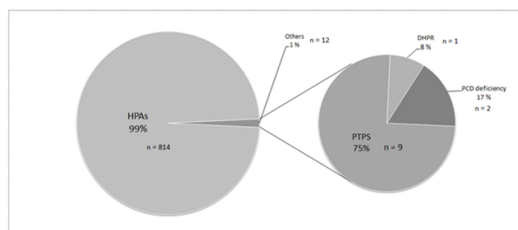


Genotipizzazione delle iperfenilalaninemie: esperienza aggiornata dalla Lombardia, Italia.

Rovelli V¹, Ercoli V¹, Zuvadelli J¹, Turri O², Graziani D², Alberti L³, Cefalo G¹, Paci S¹, Salvatici E¹, Banderali G¹
¹Dip Ped, H San Paolo, Univ degli Studi, Milan, Italy, ²Dip Tecn Diagn, H San Paolo, Univ Studi, Milano, Italy,
³Reg Lab Newborn Screening H V.Buzzi, Milano, Italy

Introduzione/background: Le iperfenilalaninemie (HPA) sono dovute a diverse mutazioni geniche, tra cui il gene PAH risulta il più frequentemente coinvolto. Prevalenza e incidenza di malattia variano tra popolazioni, con correlazione genotipo/fenotipo in grado talvolta di definirne la severità. Scopo di questo studio è stato determinare prevalenza e distribuzione delle mutazioni correlate ad HPA nei pazienti nati in Lombardia (Italia) dalla fine degli anni '70 ad oggi; inoltre, valutare l'affidabilità della correlazioni genotipo/fenotipo.



	PKU/HPA (n = 814)	PTPS (n = 9)	DHPR (n = 1)	PCD (n = 2)	Total (n = 826)
Gender male n (%)	432 (53%)	4 (44%)	0 (0%)	1 (50%)	437 (53%)
Age (years) average ± SD	18,7 ± 12,6	22,6 ± 10,48	31,9	3,5 ± 2	18,7 ± 12,6

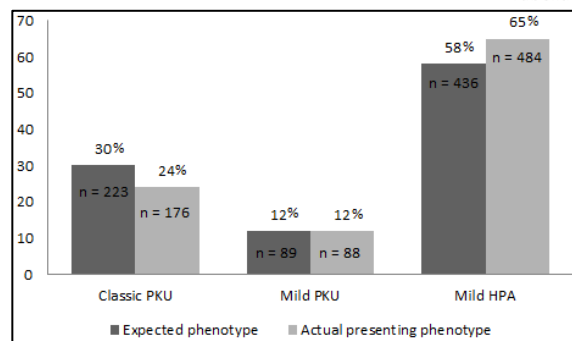
Risultati: 826 sono i pazienti affetti da varie forme di iperfenilalaninemia in attuale follow up presso il nostro Centro in 65 anni di attività, per un totale di 166 diverse varianti genetiche identificate di cui la più frequente risulta p.Ala403Val. Altre varianti frequenti includono: p.Arg261Gln; p.Val245Ala; IVS10-11g>a; p.Tyr414Cys e p.Leu48Ser. Risultano presenti 7 varianti non precedentemente descritte (Tab. 1). La previsione del fenotipo, basata su APV/GPV, corrisponde al fenotipo effettivo nella maggior parte dei casi, ma non sempre (Fig.2).

Fig. 2. Differenze percentuali tra fenotipo «predetto» e «presentato» suddivise in base al tipo di iperfenilalaninemia. A sinistra, la distribuzione dei fenotipi attesi secondo il GPV; a destra, la distribuzione del fenotipo di presentazione effettivo in base ai livelli di Phe pre-trattamento, suddivisi secondo la classificazione di Blau.

Metodi/Pazienti: Sono stati analizzati retrospettivamente tutti i pazienti affetti da HPA in follow-up presso l'Ospedale San Paolo di Milano (Italia) (Fig. a lato sx), includendo indagini molecolari e valori fenotipo/genotipo allelico (attribuiti sulla base del sistema APV/GPV) per verificare le correlazioni genotipo-fenotipo.

	Allele 1 VARIANT	Allele 1 EFFECT	Allele 2 VARIANT (EFFECT)	Predicted Effect (ACMG classification/
1	c.272T>C	p.Leu91Pro	c.688G>A (p.Val230Ile)	pathogenic
2	c.569T>A	p.Val190Glu	nt45delCT (p.Ser16Ter)	pathogenic
3	c.947T>A	p.Glu316Val	c.782G>A (p.Arg261Gln)	pathogenic
4	c.978G>C	p.Trp326Cys	c.1222C>T (p.Arg408Trp)	likely pathogenic
5	c.1075T>C	p.Ser359Pro	c.1222C>T (p.Arg408Trp)	likely pathogenic
6	c.583A>G	p.Lys195Glu	c.1157A>G (p.Tyr386Cys)	pathogenic
7	c.1013A>C	p.Asp338Ala	c.842C>T (p.Pro281Leu)	likely pathogenic

Tabella 1



Discussione: I pazienti in follow-up presso il nostro Centro rappresentano una delle più ampie popolazioni di HPA in Europa; studi su questo campione permettono di migliorare la performance di valutazione clinica e genetica dei pazienti affetti, conseguentemente sviluppare interventi di medicina personalizzata e fornire indicazioni più precise sul corretto approccio di trattamento sulla base delle evidenze accumulate, anche alla luce di un sistema APV/GPV affidabile in senso prognostico ma non sempre conclusivo.

