



Acidurie Organiche (AO): Esperienza del Centro di Screening Neonatale delle Malattie Endocrino-Metaboliche della Regione Emilia-Romagna

Ortolano R¹, Candela E³, Righetti F¹, Baronio F¹, Di Natale V¹, Assirelli V³, Biasucci G², Cassio A¹, Pession A^{1,3}

¹U.O. Pediatria Pession, IRCSS AOU Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna, ²U.O. Pediatria e Neonatologia, Università di Parma, Piacenza,

³Scuola di Specializzazione in Pediatria - Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

Introduzione: Le AO sono Malattie Metaboliche caratterizzate dall'accumulo di acidi carbossilici, possono essere identificate mediante screening neonatale esteso (SNE), ma possono esordire prima di tale esito. La terapia è tanto più efficace quanto più precoce è la diagnosi/inizio trattamento. In Emilia-Romagna lo SNE viene eseguito dal 2011.

Pazienti e Metodi: Studio retrospettivo, monocentrico. Abbiamo raccolto i dati della coorte di pazienti con acidemia metilmalonica (MMA), propionica (PA), isovalerica (IVA), glutarica (GA1), CblC deficit, identificati mediante SNE da marzo 2011 a dicembre 2021.

Gli autori dichiarano che non sussiste alcun conflitto di interesse

Risultati: abbiamo identificato 14 casi di AO su un totale di 350607 screenati (incidenza 1/25.043):

-5 AO CLASSICHE (tab.1)

2/5 classiche hanno esordito con scompenso metabolico acuto pre-SNE tra la 3-4° giornata di vita, hanno effettuato dialisi e presentano gravi sequele dovute all'iperammoniemia.

-6 CblC deficit (tab.2)

2/6 CblC deficit hanno presentato sintomi pre-SNE; 3/6 pazienti hanno presentato sequele (forme *early-onset*).

-3 GA-1 (tab.3)

GA-1 presentava anomalie cerebrali in prenatale, 3/3 con anamnesi positiva per poliabortività nella madre, nessuna sequela.

La conferma diagnostica è stata ottenuta in tempi rapidi grazie agli acidi organici urinari in 13/14 casi (fatta eccezione per il def. di ACSF3 in cui l'escrezione di acido malonico associato a metilamalonico si è evidenziata tardivamente).

GLUTARICO ACIDURA TIPO 1

PZ	ETNIA	CONS.	GENOTIPO	ESORDIO	ETA' ULT. CONTR. (anni)	CLINICA ULT. CONTROLLO
1	Cauc.	NO	Het c.301G>A (p.G101R), c.1205G>A (p.R402Q).	Asintom- Poliabortiv	7	ND
2	Pakistana	SI	Hom c.1204C>T (p. Arg402Trp)	Anomalie cerebrali prenatali, 1 aborto spont	3.25	Normale
3	Cauc.	NO	Het c.1134_1135del CC, c.769C>T	Asintom Poliabortiv	1	Macrocrania

Tabella 3. Dati clinici, laboratoristici e genetici dei pazienti con GA-1. ND= non disponibile.

ACIDURIE ORGANICHE CLASSICHE

PZ	MALATTIA	ETNIA	CONS	ESORDIO	IPERNH3 valore max (mmol/L)	DURATA IPER NH3 (h)	ACIDOSI	ETA' ULT. CONT. (anni)	CLINICA ULT. CONT.
1	MMA Mut0	Nord Africa	SI	Scompenso metabolico pre-SNE	1100	36	SI	9	Grave ritardo NPI, PEG
2	MMA Mut-	Cauc.	NO	Asintomatico (richiamo SN)	Normale	NA	NO	6.5	Normale
3	CMAMMA	Sri-Lanka	SI	Asintomatico (richiamo SN)	Normale	NA	NO	7	Normale
4	PA	Cauc.	NO	Scompenso metabolico pre-SNE	1942	24	SI	10.25	Grave ritardo NPI, scarso accrescim.
5	IVA	Cauc.	NO	Asintomatico (richiamo SN)	Normale	NA	NO	6.5	Normale

Tabella 1. Dati clinici e laboratoristici riassuntivi dei pazienti con AO tipiche e della peculiare CMAMMA. NA= Non applicabile. Cauc. = caucasica; Cons.= consanguineità

CblC DEFICIT

PZ	ETNIA	CONS.	GENOTIPO	ESORDIO	ETA' ULT. CONT. (anni)	CLINICA ULT. CONT.
1	Cauc.	NO	Het 1/2	Prematurità (34 EG), AGA Asintomatico	8	Normale
2	Cauc.	NO	Het.1/2	Asintomatico	9.5	Normale
3	Cauc.	NO	Hom 1	IUGR, prematurità (34 EG), AGA, difficoltà alimentazione, distress, ipoglicemia	10.5	Ipovisione da Maculopatia, impaccio motorio
4	Cauc.	NO	Hom 1	Asintomatico	4	Nistagmo con blocco in convergenza, Maculopatia, Ritardo del linguaggio
5	Cauc.	NO	Hom 1	IUGR, prematurità (34 EG), SGA, Ipoglicemia, difficoltà all'alimentazione	2.5	Ritardo NPI
6	Cauc.	NO	Het 1/2	Asintomatico	2	Normale

Tabella 2. Caratteristiche biochimiche e cliniche dei pazienti con CblC identificati mediante SNE. Genotipo: 1= c.271dupA p.(Arg91Lysfs*14), 2= c.440G>A(p.Gly147Ala). Hom: Omozigote; Het: Eterozigote

Discussione: 9/14 (64%) AO sono MMA (incidenza complessiva 1/42956). L'incidenza delle MMA in Italia in epoca pre-SNE è di 1/61755. L'applicazione del 2tier-test per la MMA consente di ridurre il tasso dei falsi positivi e dei falsi negativi (con C3< al cut-off) (forme *late-onset*). Le CblC hanno nella nostra casistica un'incidenza di 1:29217, molto più elevata che in altre popolazioni (tutti e 6 pazienti sono di origine italiana; pertanto, possiamo ritenere che tale patologia sia particolarmente frequente nella nostra popolazione). 2/14 pazienti (MUT0, PA) sono esorditi in epoca pre-SNE (importanza del prelievo dello spot a 48 h di vita). Sebbene lo SN non abbia consentito un *outcome* soddisfacente in questi 2 casi, ne ha evitato la precoce mortalità. Il riscontro di un IVA *mild* rispecchia un'insidia dello SNE (eccessiva medicalizzazione). 3/3 casi GA-1 presentavano anomalie cerebrali precoci (1/3 in prenatale), lo SNE per la GA1 ha un importante ruolo sull'*outcome* neurologico (i nostri pazienti presentano adeguato sviluppo neuropsicomotorio).

Conclusioni: La conferma diagnostica è stata ritardata solo nel deficit di ACSF3 perché non ancora disponibile pannello NGS e i dati biochimici iniziali non erano suggestivi del difetto combinato. L'importante ruolo dello SNE come prevenzione secondaria delle AO è ampiamente consolidato. La costante evoluzione delle metodiche diagnostiche (spettrometria di massa tandem/genetica medica) consente una diagnosi precoce sempre più sensibile e specifica ed anche un trattamento tempestivo ed efficace.