

Tozzi G¹, Rizzo C¹, Olivieri G¹, Angeloni A², Carducci C², Ciatti R³, De Laurenzi V⁴, Di Michele S⁵, Di Natale V⁶, Furlan F⁷, Giovanniello T², Ibba A⁸, La Marca G⁹, Nardecchia F¹⁰, Parenti G¹¹, Porta F¹², Pratiffi E¹³, Righetti F¹⁴, Rovelli V¹⁵, Spada M¹², Tummolo A¹⁶, Verde A¹¹, Dionisi-Vici C¹

¹UOC Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Medicina Sperimentale, Univ. La Sapienza, Roma, ³Centro Screening Neonatale Marche, Fano, ⁴Tecn Innov in Med, Univ.G d'Annunzio, Chieti, ⁵Pediatria Medica, Osp.Spirito Santo, Pescara, ⁶UO Pediatria Pession, Policl. S'Orsola, Bologna, ⁷UOSD Pediatria, Cà Granda Osp. Maggiore, Milano, ⁸Endocr.Ped, Osp.Ped.Microcittemico A.Cao, Cagliari, ⁹Centro Screening Neonatale, Meyer, Firenze, ¹⁰Neurops Infantile, Univ. La Sapienza, Roma, ¹¹Scienze Mediche Trasl, Univ. Federico II, Napoli, ¹²Ped. Mal. Met, Osp. Inf. Regina Margherita, Torino, ¹³Lab Screening Neonatale, Osp. V.Buzzi, Milano, ¹⁴Lab Screening Neonatale, UO Pediatria Pession, Bologna, ¹⁵Pediatria, Osp.Santi Paolo e Carlo, Milano, ¹⁶Mal Metaboliche, Osp. Ped. Giovanni XXIII, Bari.

Introduzione

I deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCAD) e il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena lunga (VLCAD) sono malattie autosomiche recessive e rappresentano le forme più comuni dei difetti della β -ossidazione degli acidi grassi. Entrambe le patologie sono inserite nel pannello italiano dello screening neonatale esteso (SNE). La positività allo SNE per alterazioni di specifiche acilcarnitine prevede l'avvio di un percorso di conferma diagnostica, basato su indagini biochimiche e genetiche per la corretta definizione del caso. Lo scopo dello studio è quello di valutare la presenza di correlazioni tra la concentrazione su DBS di acilcarnitine caratteristiche per MCAD e VLCAD allo SNE con la % di attività enzimatica residua.

Metodi & Pazienti

L'attività enzimatica, determinata mediante HPLC-UV¹, misura il rate di ossidazione dell'octanoil-CoA (deficit di MCAD) e del palmitoil-CoA (deficit di VLCAD), confrontando l'area dei prodotti della reazione [C8:1-CoA e C8:OH-CoA (deficit MCAD); C16:1-CoA e C16:OH-CoA (deficit VLCAD)] con l'area dei substrati precursori [C8:0-CoA (MCAD); C16:0-CoA-(VLCAD)]. La % di attività enzimatica è stata valutata su linfociti di soggetti con alterazione delle acilcarnitine allo SNE per MCAD (n=19) e per VLCAD (n=19). I valori delle acilcarnitine allo SNE sono stati forniti dai 10 centri screening che ci hanno riferito i casi positivi allo SNE. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato valutato tra la % di attività enzimatica residua e i valori delle acilcarnitine.

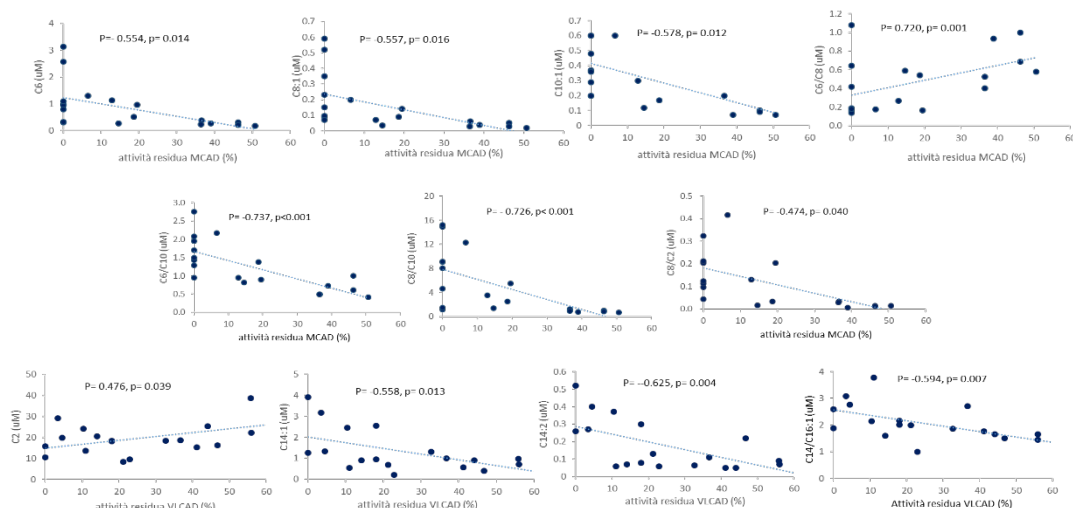
Risultati

Lo studio statistico ha evidenziato la presenza di correlazioni significative tra la % di attività enzimatica con la concentrazione di alcune acilcarnitine.

MCAD: correlazione inversa con C6 (P=-0.554, p=0.014), C8/C10 (P=-0.726, p<0.001), C8/C2 (P=-0.474, p=0.040), C8:1 (P=-0.557, p=0.016), C10:1 (P=-0.578, p=0.012), C6/C10 (P=-0.737, p<0.001); correlazione diretta con C6/C8 (P=0.720, p=0.001).

VLCAD: correlazione inversa con C14:1 (P=-0.558, p=0.013), C14:2 (P=-0.625, p=0.004), C14/C16:1 (P=-0.594, p=0.007); correlazione diretta con C2 (P=0.476, p=0.039).

L'analisi non ha permesso di stabilire specifici cut-off per le varie acilcarnitine, predittivi dell'attività enzimatica.



Conclusioni

Alcune acilcarnitine sono risultate significativamente correlate all'attività enzimatica residua nei deficit di MCAD/VLCAD. Tuttavia, l'assenza di cut-off nel profilo delle acilcarnitine in grado di differenziare i casi con severo deficit enzimatico (< 10%) da quelli con maggiore attività enzimatica residua, rende indispensabile per la conferma diagnostica l'utilizzo tempestivo dello studio funzionale/enzimatico combinato a quello genetico per la corretta definizione del caso e l'applicazione di interventi terapeutici appropriati alle caratteristiche dei pazienti. E' indispensabile quindi, un approfondito percorso di conferma diagnostica che permetta di differenziare i pazienti con forma severa, rispetto a quelli con forma lieve da individui portatori sani, per evitare l'overtreatment di una parte rilevante di individui e indirizzare al percorso di cura i soli soggetti che ne abbiano una reale necessità.

Bibliografia

1. Tucci S. et al., Genotype and residual enzyme activity in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: are prediction possible? *J Inher Metab Dis* 2021;44:1-10