

Spettro fenotipico e caratterizzazione biochimica in una coorte di pazienti affetti da delezioni singole di larga-scala del mtDNA

Siri B^{1,2}, Di Nottia M³, Di Mambro C⁴, Bertini E³, Carrozzo R³, Dionisi-Vici C¹, Martinelli D¹

¹UOC Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ²Dipartimento di Pediatria, Città della Salute e della Scienza, OIRM, Università di Torino; ³Unità di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Laboratorio di Medicina Molecolare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁴Unità di Cardiologia Pediatrica e Aritmie cardiache, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma



Introduzione

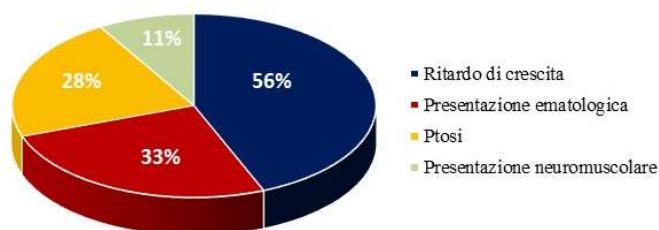
Le “single large scale” delezioni del DNA mitocondriale (SLSMDs) sono responsabili della sindrome di Pearson (PS) e della sindrome di Kearns-Sayre (KSS), le malattie da mtDNA più frequentemente diagnosticate nell'infanzia, la cui storia naturale è tuttora poco conosciuta [1-3].

Materiali e metodi

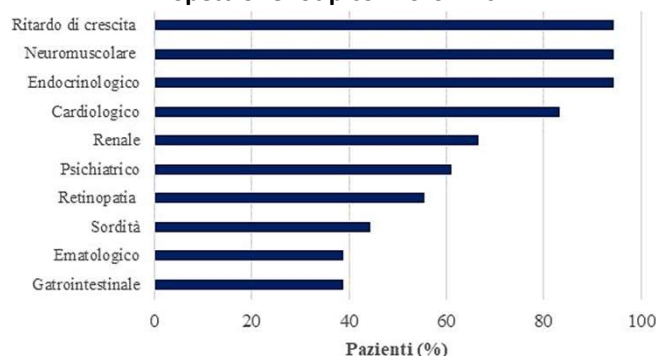
Venti soggetti affetti da SLSMDs (6 PS, 14 KSS) sono stati arruolati in uno studio di storia naturale con analisi dettagliata dello spettro fenotipico, del profilo biochimico e studio di correlazione genotipo-fenotipo.

Risultati

❖ Sintomi all'esordio

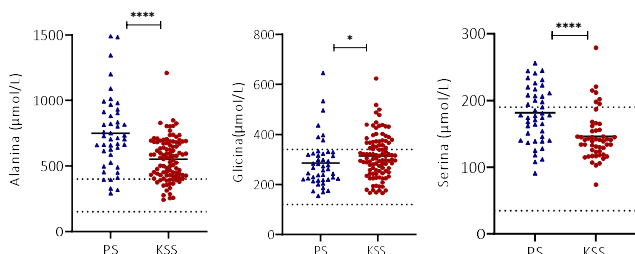


❖ Spettro fenotipico in SLSMDs

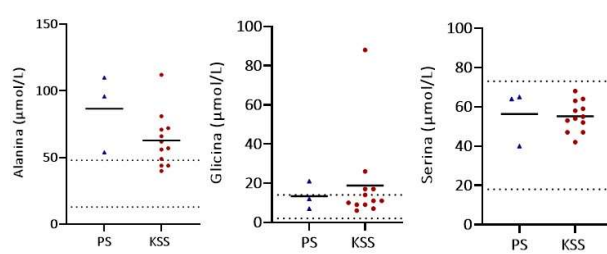


❖ Profilo biochimico in SLSMDs

Aminoacidi plasmatici



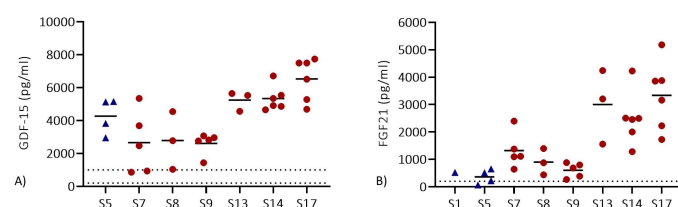
Aminoacidi nel LCR



Acidi organici urinari

- Piruvato
- Intermedi del ciclo di Krebs
- 3-OH-(iso)butirrato
- 2-etil-3-OH propionato
- Acido 3-metilglutaconico
- Tigililglicina
- 2,3-diidrossi-2-metilbutirrato

Marker mitocondriali: FGF21, GDF15



❖ Delezioni del mtDNA

- mtDNA “common deletion” 4997 bp (12/20)
- Deletion from 5145 to 7397 (7/20)
- Delezione 4372 bp(1/20)

	Livello di Eteroplasmia (%)		
	Sangue	Urine	Muscolo
PS	80-56	65-40	na
KSS	40-10	90-5	80-30

❖ Biospia muscolare in KSS

- 5/8 “Ragged Red Fibers”
- 3/8 fibre SDH positive, COX negative

Conclusioni

Lo studio di questa coorte di pazienti SLSMDs conferma il quadro multisistemico, nell'ambito di uno spettro fenotipico che varia da PS a KSS. Le manifestazioni cardiologiche e neurologiche sono i principali determinanti dell'outcome nella KSS. I classici marcatori mitocondriali insieme alle nuove epatochine aiutano a indirizzare la diagnosi. Lo studio genotipo-fenotipo non ha mostrato alcuna correlazione tra la dimensione della delezione del mtDNA e il fenotipo nella nostra coorte.

Reference

[1] Broomfield A, Sweeney MG, Woodward CE, Fratter C, Morris AM, Leonard JV, Abulhoul L, Grunewald S, Clayton PT, Hanna MG, Poulton J, Rahman S. Paediatric single mitochondrial DNA deletion disorders: an overlapping spectrum of disease. J Inher Metab Dis. 2015 May;38(3):445-57. [2] Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Donati MA, Federico A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Santorelli FM, Servadei S, Tonin P, Toscano A, Bruno C, Bello L, Ienco EC, Cardaioli E, Catteruccia M, Da Pozzo P, Filosto M, Lamperti C, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Sauchelli D, Scarpelli M, Sciacco M, Valentino ML, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G. Erratum to: Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion. J Neurol. 2015 Dec;262(12):2800. [3] Semeraro M, Boenzi S, Carrozzo R, Diodato D, Martinelli D, Olivieri G, Antonetti G, Sacchetti E, Catesini G, Rizzo C, Dionisi-Vici C. The urinary organic acids profile in single large-scale mitochondrial DNA deletion disorders. Clin Chim Acta. 2018 Jun;481:156-160.