

Identificazione dell'acidemia malonica e metilmalonica combinata mediante SNE: caratterizzazione biochimica e molecolare

Sauro P¹, Taggiasco L¹, Pavanello E¹, Guaraldo V¹, Mussa A¹, Puccinelli MP², Chiesa N³, Spada M³, Porta F³

¹ SS Screening prenatale e neonatale, OIRM, Torino, Italy

² SC Biochimica clinica, Osp Molinette, Torino, Italy

³ SC Pediatria, OIRM, Torino, Italy

Introduzione/Background

L'acidemia malonica e metilmalonica combinata (CMAMMA), rara malattia metabolica a trasmissione autosomica recessiva, è caratterizzata da mutazioni nel gene *ACSF3* (*AcylCoA synthetase family member 3*, 16q24.3).¹

Il fenotipo clinico è altamente eterogeneo e varia tra quadri mild o asintomatici nell'infanzia (acidosi metabolica, distonia, ritardo dello sviluppo e della crescita) e sintomi neurologici nell'età adulta (convulsioni, declino cognitivo, problemi di memoria e psichiatrici).²

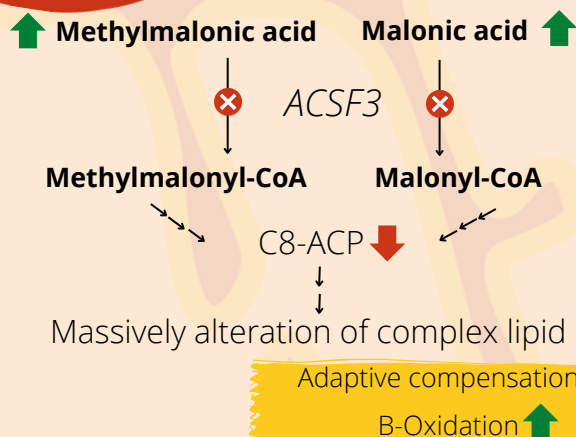


Figura. Meccanismo di *up*-regolazione compensatoria adattatoria della beta-ossidazione mitocondriale a causa delle mutazioni nel gene *ACSF3* (C8-ACP: *Octanoyl-Acyl-carrier protein*).¹

Metodi/Pazienti

Lo screening neonatale esteso (SNE) su DBS è eseguito in spettrometria di massa (MS) *tandem* e gli acidi organici urinari in gascromatografia - MS. Il caso in esame è un bambino nato da genitori consanguinei alla 41^a settimana di gestazione con peso di 3790 g.

Risultati

Tabella. Risultati del paziente allo SNE e all'analisi degli acidi organici urinari a diverse età (valori normali: C3 < 4 µM; C16:1OH < 0,14 µM; C3DC\C4OH < 0,43 µM; MMA (DBS) < 3 µM; MMA (u) < 20,1 µM/mMCrea; MA (u) < 13,8 µM/mMCrea)

Età (giorni)	C3 (µM)	C16:1OH (µM)	C3DC\C4OH (µM)	MMA (DBS, µM)	MMA (urine, µM/mMCrea)	MA (urine, µM/mMCrea)
2	5,56	0,17	0,24	58	/	/
8	1,62	0,16	0,12	57,2	/	/
9	1,66	0,16	0,14	56,5	/	/
11	1,53	0,17	0,13	47,3	1165	353,5
39	0,56	0,03	0,07	29,4	827,7	463,7
94	1,11	0,09	0,10	15	/	/

La mutazione c.451G>T [p.(Glu151*)] è presente in omozigosi.

Discussione

In seguito a SNE positivo sono state escluse le acidemie metilmaloniche e il deficit di vitamina B12. Una caratteristica distintiva di CMAMMA prevede concentrazioni urinarie di MMA maggiori di MA. La mancanza di un fenotipo clinico ben definito, pur in presenza di un profilo biochimico caratteristico, incentra la diagnosi sull'analisi genetica. Nel mondo sono noti più di 50 pazienti, ma la prevalenza è probabilmente sottostimata. CMAMMA è una condizione benigna, considerabile anche solo un fattore di rischio per la manifestazione di sintomi in presenza di fattori scatenanti ambientali o genetici.

BIBLIOGRAFIA: 1. Tucci S. Brain metabolism and neurological symptoms in combined malonic and methylmalonic aciduria. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jan 22;15(1):27

2. Gabriel MC et al. Considerations of expanded carrier screening: Lessons learned from combined malonic and methylmalonic aciduria. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Apr;9(4):e1621