

CASI DI DEFICIT DI 3-METILCROTONIL-COA CARBOSSILASI A CONFRONTO: BIOCHIMICA, GENETICA E FENOTIPO

Santoro L¹, Graci S¹, Bellavia V¹, Arena R¹, Aronica T¹, Castana C², Caserta M², Di Fiore A², La Fata S², Cardella F²

¹CSN Sicilia Occ Osp Ped G Di Cristina PA, Palermo, Italy, ²CRR Malattie Metab Osp G Di Cristina, Palermo, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Il deficit isolato di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (MCCD) è una malattia autosomica recessiva che coinvolge il metabolismo della Leucina, causata da mutazioni nei geni *MCCC1* o *MCCC2*, codificanti per le subunità α e β dell'enzima 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (Fig.1). L'MCCD è tra le acidurie organiche piu' frequenti rilevata dai programmi di screening neonatale esteso (SNE) in spettrometria di massa tandem (TMS). Il fenotipo è molto variabile e va dall'assenza di sintomi a ritardo di crescita e deficit neuroogici fino all'*exitus*.

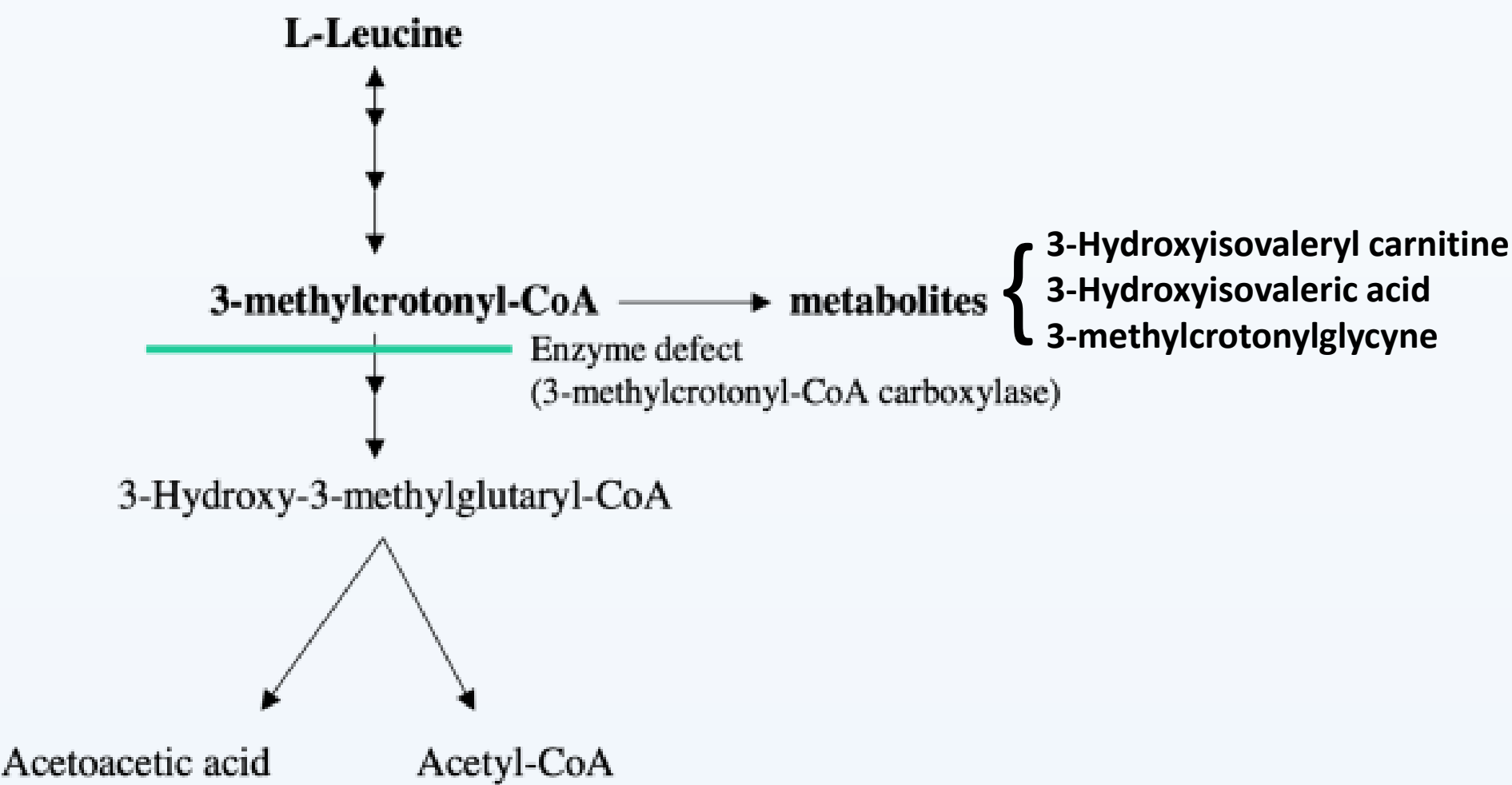


Fig.1 Pathway del catabolismo della Leucina. Si evidenzia il blocco della reazione catalizzata dalla 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi e il conseguente accumulo dei mtaboliti.

METODO/PAZIENTI:

Confrontiamo il fenotipo con i dati biochimici e molecolari di 3 neonati affetti da MCCD identificati allo SNE con aumento di 3-idrossi-isovaleril carnitina (C5OH). La conferma biochimica e il follow-up sono stati eseguiti dosando le acilcarnitine in in TMS e gli acidi organici urinari in gas cromatografia associata a spettrometria di massa (GC-MS)(Fig.3).

PAZIENTI	AC SNE	AC A 15 GIORNI	AO a 15 GIORNI	TERAPIA	AC e AO POST TERAPIA	MUTAZIONI GENE MCC
CASO 1	C5OH/C4DC=2.5 $\mu\text{mol/L}$ C0= 19 $\mu\text{mol/L}$	C5OH= 2.9 $\mu\text{mol/L}$ C0= 30 $\mu\text{mol/L}$	HIVA=153 mM/mCreat Presenza 3-MCG	Nessuna terapia	HIVA=68 mM/mCreat Tracce 3-MCG C5OH= 1.5 $\mu\text{mol/L}$	MCCC1 <i>Vus/Wt</i> c.1330 C>T p(Arg444 Cys)
CASO 2	C5OH/C4DC= 7 $\mu\text{mol/L}$ C0= 6 $\mu\text{mol/L}$	C5OH= 5.3 $\mu\text{mol/L}$ C0= 44.5 $\mu\text{mol/L}$	Rilevante presenza 3-MCG	Carnitina	In riduzione 3-MCG C5OH= 1.3 $\mu\text{mol/L}$	MCCC2 M/ <i>Vus</i> c.1150-1G>A/c.1423G>A
CASO 3	C5OH/C4DC= 5.6 $\mu\text{mol/L}$ C0= 15 $\mu\text{mol/L}$	C5OH= 14.3 $\mu\text{mol/L}$ C0= 26.5 $\mu\text{mol/L}$	Livelli elevatissimi di HIVA e di 3-MCG	Carnitina, biotina acido folico e dieta ipoproteica povera di Leu	In riduzione i livelli di HIVA e di 3-MCG C5OH= 4.2 $\mu\text{mol/L}$	MCCC2 M/M c.622C>T p.(Gln208*)

Fig. 2 Tabella riassuntiva dei casi in analisi.

RISULTATI:

I tre neonati sono stati richiamati per alterazione di C5OH. Il profilo degli Acidi organici urinari ha mostrato fenotipo biochimico caratteristico con elevata escrezione di acido 3-idrossi isovalerico (HIVA) (V.N <46 mM/mCreat) e 3-metilcrotonilglicina (3-MCG) (Fig.3).

Caso 1: eterozigote per variante VUS gene *MCCC1* c.1330 C>T p(Arg444 Cys). Valori di C5OH 2-2,5 volte il *cut-off* (<0.59 $\mu\text{mol/L}$). Assenza di sintomi clinici, non è stata effettuata terapia.

Caso 2: eterozigote composto per variante patogenetica c.1150-1G>A e per variante VUS c.1423G>A del gene *MCCC2*. Valori di C5OH 5-6 volte il *cut-off*. Assenza di sintomi clinici, in terapia con carnitina.

Caso 3: valori di C5OH 10 volte il *cut-off* allo SNE; assenza di acidosi e iperammoniemia, buone condizioni cliniche al *follow up*. Progressivo incremento dei valori di C5OH fino a 30 volte il *cut-off* malgrado la terapia tempestiva con biotina 30 mg/die, acido folico e carnitina. Pertanto è stata avviata dieta ipoproteica con miscela aminoacidica povera di Leucina. Omozigote variante c.622C>T p.(Gln208*) di *MCCC2* non descritta in letteratura che determina un codone di stop. La dietoterapia ha ridotto significativamente i valori di C5OH e migliorato il profilo degli acidi organici.

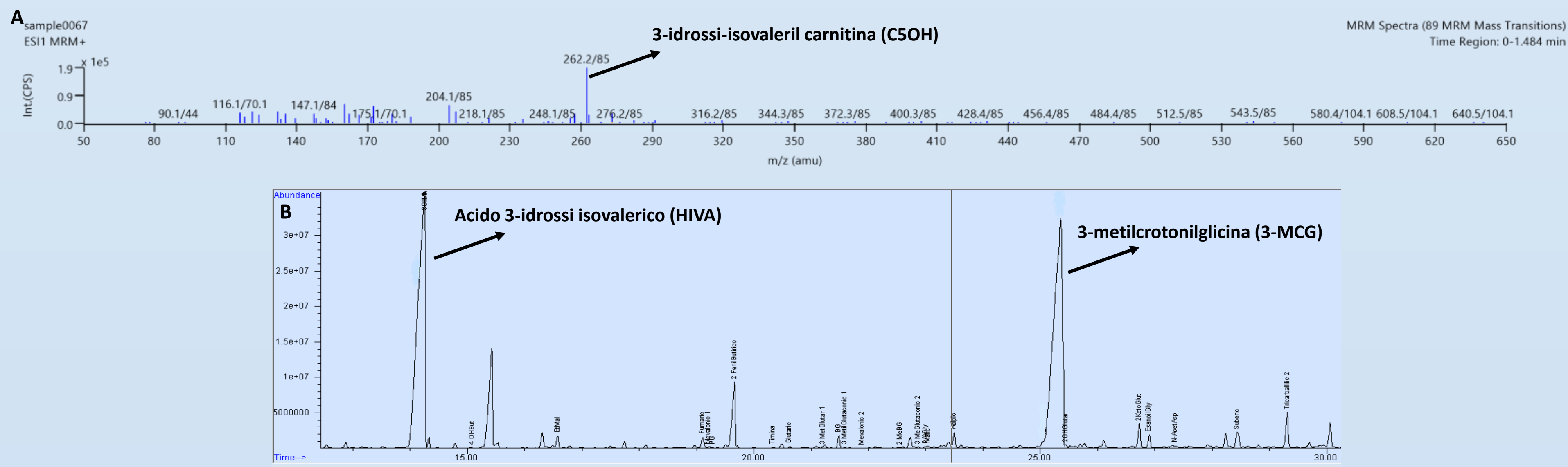


Fig.3 A. Spettro MRM acilcarnitine di paziente in cui si evidenzia l'alterazione di C5OH (Caso 3)- B. Profilo acidi organici in GC-MS con elevati livelli di HIVA e 3- MCG (Caso 3)

DISCUSSIONE:

I nostri dati confermano la variabilità fenotipica della MMCD e suggeriscono l'esistenza di una correlazione genotipo/fenotipo.

Bibliografia

1-MR. Baumgartner E. Regula Baumgartner, D. Valle. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Clin Invest.* 2001;107(4):495-504.
2- S. C Grünert et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. Grünert et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:31
3-Maria Fernanda Dantas et al. 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency: Mutation Analysis in 28 Probands, 9 Symptomaticand 19 Detected by Newborn Screening. HUMAN MUTATION Mutation in Brief #823 (2005) Online