

MALATTIA DI MENKES COMPLICATA DA CONCOMITANTE DEFICIT DI AMINOACILASI 1: CASE REPORT

L.A. Saielli¹, A. Mauri^{1,2}, E. Alfei³, A. Di Lauro¹, L. Antonelli¹, L. Guidi¹, L. Alberti¹, M. Iascone⁵, D. Marchetti⁵, E. Cattaneo⁴, E. Bonaventura³, L. Spaccini⁴, P. Veggiotti^{2,3}, C. Cereda¹.

¹ Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi – ASST Fatebenefratelli-Sacco Milano
² Dipartimento di Scienze Biochimiche e Cliniche, Università degli Studi di Milano
³ Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi – ASST Fatebenefratelli-Sacco Milano
⁴ Unità di Genetica Medica, UOC Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Vittore Buzzi ASST- Fatebenefratelli-Sacco
⁵ Laboratorio di Genetica Medica, ASST-Papa Giovanni XXIII Bergamo

INTRODUZIONE

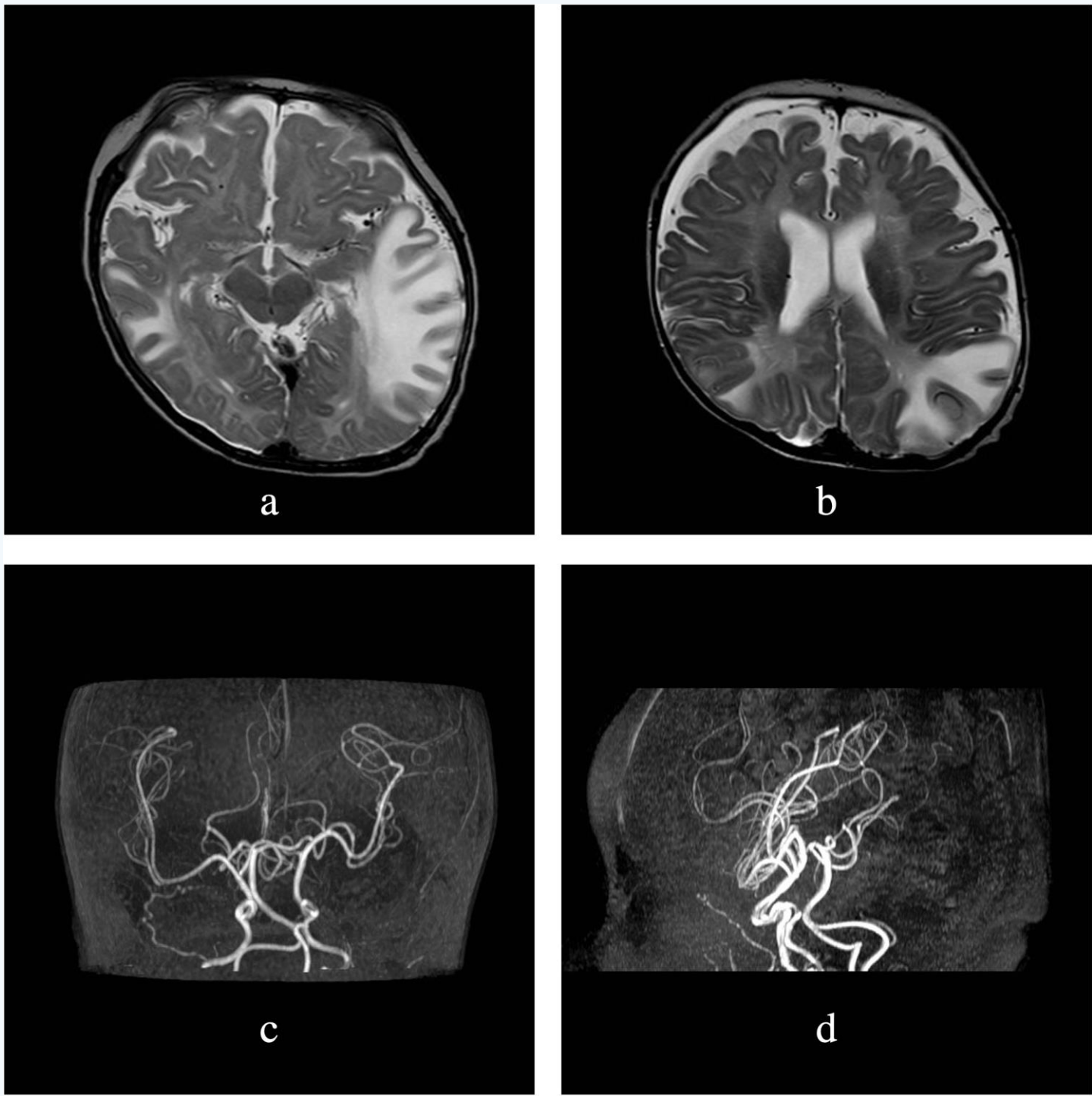
La Sindrome di Menkes (MNK; #309400) è un disturbo del metabolismo del rame con ereditarietà recessiva X-linked, causata da mutazioni nel gene *ATP7A* (Xq21.1) che codifica per l'alfa polipeptide-ATPasi trasportante Cu²⁺, una proteina di trasporto del rame con duplice funzione: facilitare il trasporto transmembrana del rame dai tessuti non epatici e permetterne l'incorporazione negli enzimi rame-dipendenti. Un difetto genetico in questa proteina transmembrana può portare a un grave accumulo di rame soprattutto nell'intestino e nei reni, mentre in altri tessuti, compreso il cervello, si hanno livelli insolitamente bassi. La diminuzione dell'apporto di rame riduce l'attività di numerosi enzimi rame-dipendenti, influenzando la struttura e la funzione del sistema nervoso, delle ossa, della pelle, dei capelli e dei vasi sanguigni. Le caratteristiche cliniche della S. di Menkes includono progressivo deterioramento neurologico, ritardo della crescita, ipotonia, convulsioni e anomalie del tessuto connettivo come i tipici capelli radi a “filo di ferro”. Il deficit di Aminoacilasi-1 (ACY1D; #609924) è un raro difetto congenito causato da mutazioni omozigoti o eterozigoti composte nel gene dell'aminoacilasi-1 (*ACY1*, 3p21.2) che codifica per un enzima citosolico legante lo zinco, che catalizza l'idrolisi degli aminoacidi N-acetilati in acetato e aminoacidi alifatici liberi. La conseguenza di questo difetto congenito è una caratteristica escrezione urinaria di aminoacidi N-acetilati nei pazienti che ne sono affetti i quali manifestano uno spettro clinico eterogeneo che include disabilità intellettiva, ritardo motorio, convulsioni, ritardo mentale da moderato a grave, assenza di linguaggio, ritardo della crescita, ipotonia muscolare e caratteristiche autistiche.

CASO CLINICO

Il paziente è nato a 36+4 settimane gestazionali dopo una gravidanza normodecorsa, da genitori non consanguinei e con familiarità negativa. A 4 mesi il paziente inizia a manifestare episodi ricorrenti di fissità dello sguardo e ipomotilità, con andamento rapidamente progressivo fino a manifestare episodi di arresto psicomotorio, occhi sbarrati, assenza di risposta agli stimoli e, successivamente convulsioni farmacoresistenti sempre più frequenti. La valutazione genetica e neurologica ha mostrato grave plagiocefalia, alterazioni dei capelli (radi, ipopigmentati e a “filo di ferro”), facies tipica, rime palpebrali corte, guance cadenti, anomalie dei dermatoglifi, iporeattività agli stimoli esterni, irritabilità, strabismo, nistagmo, ipotonia assiale. La RMN, eseguita a 5 mesi di vita, ha evidenziato ampliamento degli spazi cerebellari, cerebrali subaracnoidei e del sistema ventricolare, estese lesioni tumefattive asimmetriche della sostanza bianca temporale, parietale e occipitale, dilatazione degli spazi perivascolari con aspetto cistico a livello dei lobi frontali, alterata mielinizzazione della sostanza bianca e assottigliamento del corpo calloso (figura 1a-b); l'Angio-RM ha evidenziato marcata tortuosità delle arterie intracraniche (figura 1c-d). Inoltre il piccolo paziente soffrendo di frequenti infezioni respiratorie, complicate da episodi di polmonite ab ingestis, ha sviluppato atelettasia polmonare e insufficienza respiratoria con exitus a 12,5 mesi di vita.

Figure 1a-b: Immagini assiali T2w mostrano lesioni tumefattive asimmetriche della sostanza bianca parietale e temporale, ampliamento degli spazi subaracnoidei e raccolta di liquido nello spazio subdurale frontale bilaterale.

Figure 1c-d: Sequenza angio-RM dove è evidente la tortuosità delle arterie intracraniche.



RISULTATI

Screening metabolico ► L'analisi degli acidi organici urinari mediante gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) ha evidenziato significativa presenza di derivati N-acetilati di metionina, acido glutammico, alanina, glicina leucina, valina e isoleucina, profilo caratteristico per il deficit di ACY1 (figura 2).

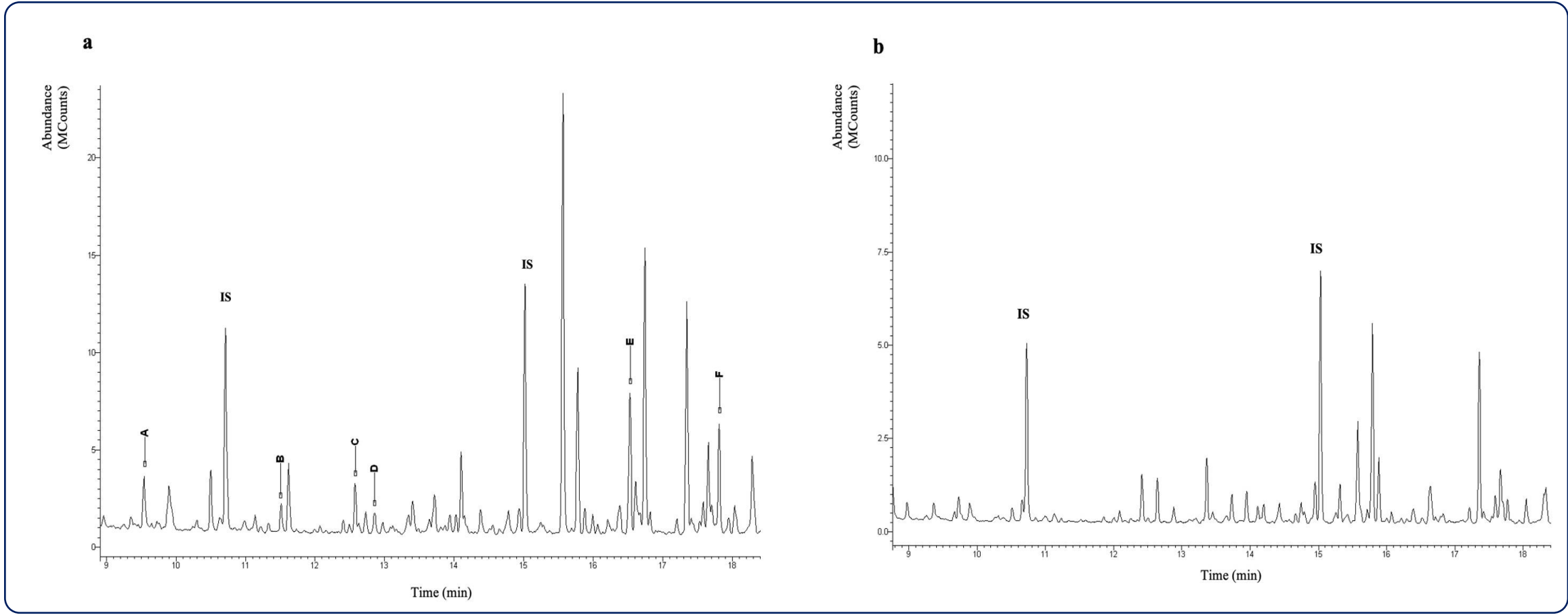
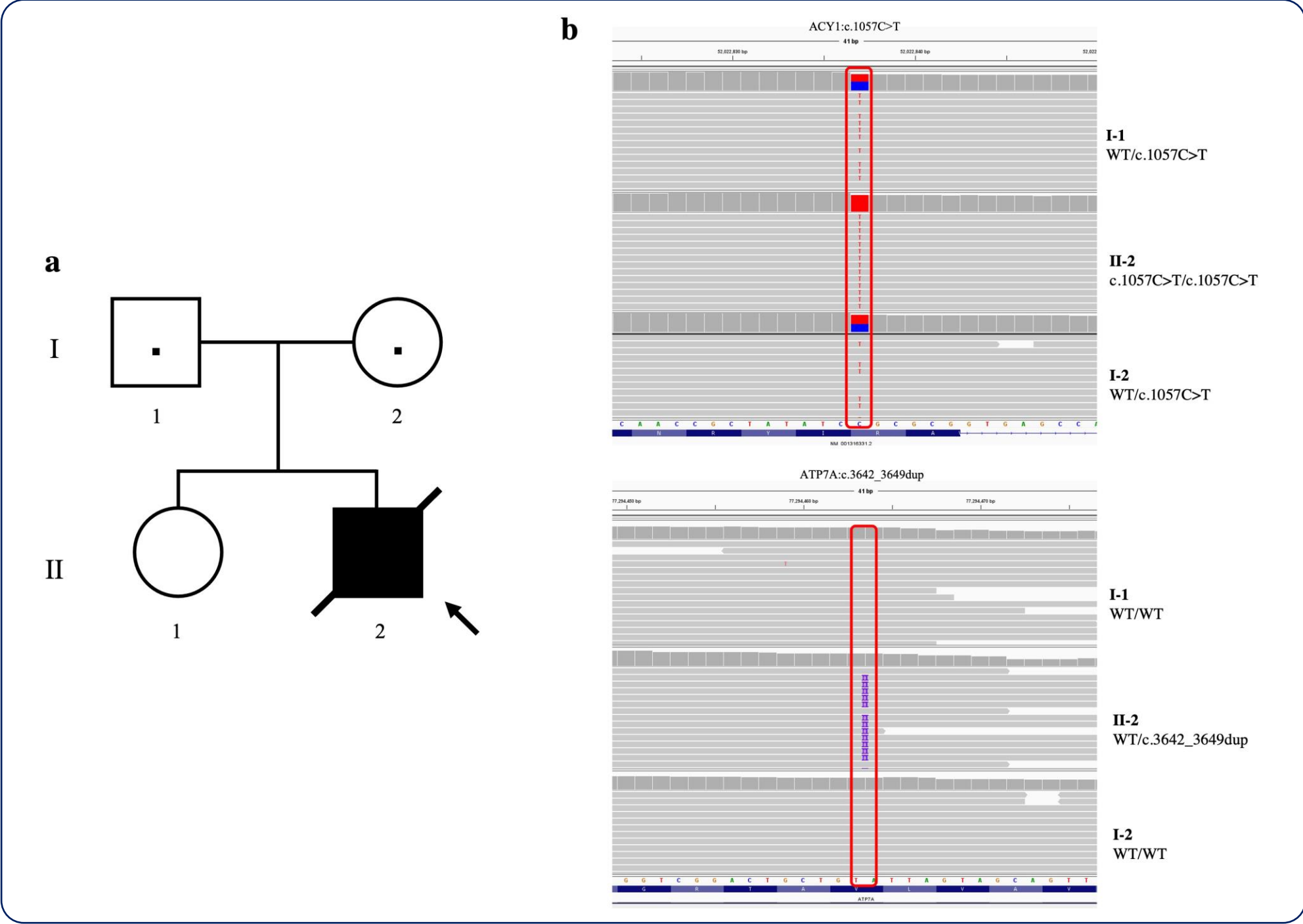


Figure 2: a) Pattern paziente in cui sono evidenziati con lettere maiuscole i derivati TMS degli amminoacidi N-acetilati: (A) N-acetil-alanina; (B) N-acetil-glicina; (C) N-acetil-leucina; (D) N-acetil-isoleucina; (E) N-acetil-metionina; (F) N-acetil-glutammato. b) Pattern normale.

Figure 3: a) Pedigree della famiglia in studio. b) Varianti nei geni ACY1 e ATP7A identificate mediante WES (in IGV).

Analisi genetica ► L'analisi WES del paziente e dei genitori (figura 3a) ha identificato due diverse mutazioni ciascuna associata alle due malattie, stabilendo la diagnosi di un fenotipo composto : una variante missenso in omozigosi c.1057C>T (p.Arg353Cys) nell'esone 14 del gene *ACY1* responsabile del deficit ACY1 ed ereditata da genitori eterozigoti, e una seconda variante *de novo* in emizigosi c.3642_3649dup (p.Ala1217Aspfs*2) nel gene *ATP7A* con diagnosi di malattia di Menkes (figura 3b).



DISCUSSIONE

Le caratteristiche cliniche neonatali della malattia di Menkes non sono specifiche e di solito non sono sufficienti per sospettare in prima istanza questa rara condizione. Per questo motivo la diagnosi è spesso ritardata fino a circa 6-12 settimane di età o oltre, quando si manifestano sintomi più evidenti come ritardo della crescita, ipotonia e convulsioni. Nel nostro paziente, la presentazione clinica almeno parzialmente sovrapposta delle due condizioni distinte (malattia di Menkes e deficit di Aminoacilasi-1) ha probabilmente contribuito alla gravità del quadro clinico del paziente. In conclusione, diversi fattori hanno contribuito agli scarsi risultati ottenuti sul nostro paziente quali la grave mutazione nel gene *ATP7A*, il ritardo nella somministrazione di rame istidinato che rappresenta ad oggi la terapia più efficace per il trattamento della malattia di Menkes soprattutto se somministrata nei primi giorni di vita e, probabilmente, anche la concomitante presenza del deficit di ACY1. Ciò evidenzia l'importanza di una diagnosi immediata e la necessità di metodi di screening neonatale efficienti per un trattamento tempestivo, oltre a test genetici prenatali e un'adeguata consulenza genetica per le famiglie a rischio.