

Deficit di 5-oxoprolinase associato a deficit di Acil-CoA deidrogenasi a catena corta diagnosticato allo Screening Neonatale Esteso

La Spina L¹, Messina M¹, Raudino F¹, Iacobacci R¹, Greco F², Smilari P², Cavicchi C³, Ferri L³, Morrone A^{3,4}, Fiumara A^{1,2}, Meli M⁵

¹Centro Screening Neonatale Esteso, U.O. Clinica Pediatrica, AOU Policlinico – San Marco, Catania, Italy,

²U.O. Clinica Pediatrica, AOU Policlinico – San Marco, Catania, Italy,

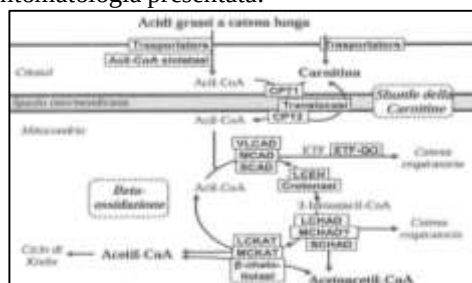
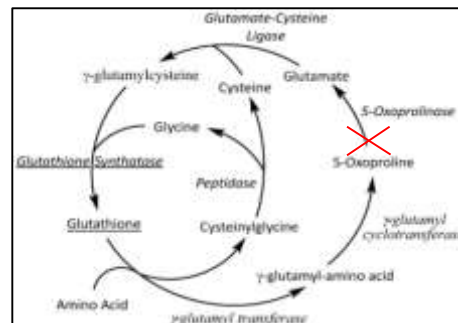
³Laboratorio di Biologia Molecolare e Malattie Neurometaboliche, AOU Meyer, Firenze, Italy,

⁴Dipartimento Neurofarba, UNIFI, Firenze, Italy,

⁵Laboratorio Malattie Metaboliche, AOU Policlinico – San Marco, Catania, Italy

BACKGROUND

Il deficit di 5-oxoprolinase (OMIM #260005) è un difetto del metabolismo del glutatione, un tripeptide costituito da glutamato, cisteina e glicina implicato nel metabolismo dei farmaci, nella biosintesi del DNA e delle proteine, nel trasporto degli aminoacidi e che agisce inoltre come antiossidante. Il deficit è dovuto a mutazioni autosomiche recessive del gene *OPLAH* che determinano un blocco della conversione della 5-oxoprolina in glutamato con conseguente 5-oxoprolinuria. Il quadro clinico può variare da casi asintomatici a casi di calcolosi renale, enterocolite, ipoglicemia neonatale, anemia microcitica, microcefalia e ritardo mentale. Ad oggi non è presente una terapia specifica e i pazienti sintomatici fruiscono solamente di una terapia di supporto in relazione alla sintomatologia presentata.

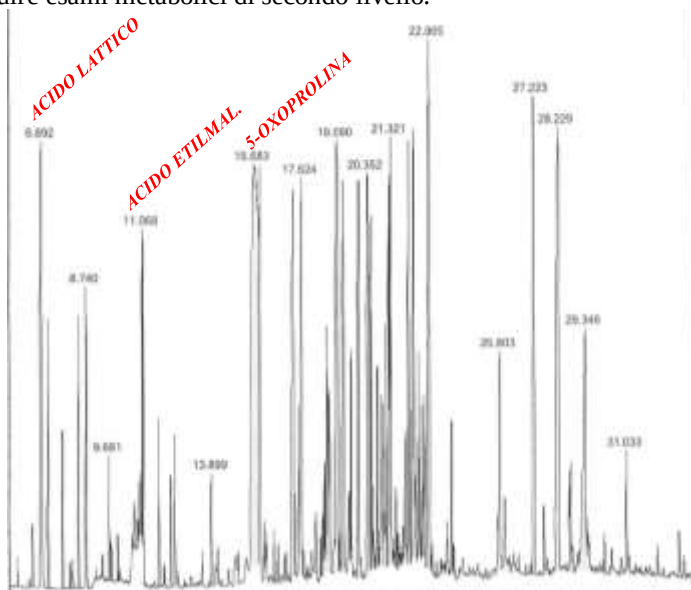


Il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta o SCADD (OMIM #201470) è un difetto della beta-ossidazione degli acidi grassi causato da mutazioni autosomiche recessive del gene *ACADS*. Il difetto enzimatico causa una mancata deidrogenazione del Butiril-CoA con conseguente incremento della butirrilmcarnitina (C4) allo Screening Neonatale Esteso ed aumentata escrezione di acido etilmalonico agli acidi organici urinari. I pazienti sono per la maggior parte asintomatici; raramente sono stati descritti casi di ipotonia, convulsioni e/o acidosi metabolica in corso di ipoglicemia o di infezioni intercorrenti. Nei casi sintomatici è consigliato evitare i digiuni molto prolungati.

PAZIENTE

Secondogenito di genitori serbi non consanguinei. In gravidanza riscontro di piedi torti congeniti e mega cisterna magna. Nato a termine. Alla nascita: IA 9-10, P 2660 g, L 47 cm, CC 33 cm. Allo SNE il piccolo presentava C4 pari a 1,64 μM (v. n. < 0,63 μM) e veniva pertanto inviato al Centro Clinico di riferimento per eseguire esami metabolici di secondo livello.

Alla valutazione clinica condizioni generali mediocri con disidratazione, ipotonia generalizzata, aggancio visivo scarso, areflessia, ipotrofia ai 4 arti, suzione ipovalida, displasia dell'anca e piedi torti bilateralmente già in trattamento con tutore di Pavlik a permanenza. Obiettività cardio-polmonare e addominale nella norma. L'analisi delle acilcarnitine su spot di sangue intero mostrava C4 pari a 0,69 μM . L'analisi degli acidi organici urinari mostrava aumentata escrezione urinaria di acido piroglutammico, acido etilmalonico e acido lattico. In considerazione del quadro clinico generale il piccolo veniva ricoverato per proseguire le cure e gli accertamenti del caso. Durante la degenza comparsa di episodi di cianosi durante i pasti dovuti a disfagia oro-faringo-laringea, per cui veniva intrapresa alimentazione tramite SNG e successivamente tramite PEG con recupero ponderale. Alla RM encefalo si evidenziava quadro di micropoligiria e lissencefalia. All'EEG: attività di base lenta medio-voltata, in sonno sporadiche onde lente. ECG ed ecocardiogramma nella norma.



RISULTATI

L'analisi molecolare differenziale in NGS sul trio familiare per i geni *GSS*, *OPLAH* e per i geni della beta-ossidazione degli acidi grassi ha identificato la variante patogenetica nota c.659C>T p.(Ser220Leu) del gene *OPLAH* in omozigosi nel probando e le varianti c.310_312del e c.625G>A p.(Gly209Ser) del gene *ACADS* in eterozigosi composta. L'analisi NGS di un pannello di geni correlati a malformazioni cerebrali è risultata negativa.

DISCUSSIONE

Riportiamo un caso di deficit di 5-oxoprolinase diagnosticato in un neonato positivo allo Screening Neonatale Esteso per il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta. Tale caso, sebbene raro, sottolinea l'importanza dell'approfondimento diagnostico biochimico e genetico-molecolare in caso di discrepanza tra la presentazione clinica e la presentazione biochimica allo Screening Neonatale Esteso.