

Un caso del rarissimo deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi (2-MBCDD) identificato allo Screening Neonatale Esteso

Messina M¹, Iacobacci R¹, Raudino F¹, La Spina L¹, Giuffrida F¹, Cavicchi C³, Ferri L³, Morrone A⁴, Fiumara A^{1,2}, Meli C^{4,5}

¹Centro Screening Neonatale Esteso, U.O.C. Clinica Pediatrica, AOU Policlinico – San Marco, Catania, Italy,
²U.O.C. 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 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi (OMIM #610006) è un rarissimo errore congenito del metabolismo della isoleucina dovuto a varianti patogenetiche nel gene *ACADSB* a trasmissione autosomica recessiva. Il difetto enzimatico provoca mancata conversione di 2-metilbutiril-CoA in tigilil-CoA con conseguente escrezione urinaria di 2-metilbutirilglicina e aumento di isovalerilcarnitina (C5). Ad oggi sono stati descritti meno di 30 casi al mondo, per lo più di etnia cinese, a conferma dell'estrema rarità del difetto stesso. Il fenotipo varia da forme asintomatiche a casi gravi con convulsioni, ritardo dello sviluppo e acidosi metabolica. L'aumento della C5 allo Screening Neonatale Esteso pone il deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi in diagnosi differenziale con l'aciduria isovalerica.

PAZIENTE

Primogenita di genitori italiani non consanguinei. Gravidanza normodecorsa. Nata a 36 sett +5 gg da parto cesareo d'urgenza per ipertensione materna. Alla nascita: P 2510 g, L 45 cm. Allattamento materno esclusivo. Allo Screening Neonatale Esteso riscontro di aumentati livelli di C5 pari a 1,32 µM (cut off = 0,33 µM) per cui la piccola veniva inviata al Centro Clinico di riferimento per eseguire esami metabolici di secondo livello. Nulla di patologico da segnalare alla valutazione clinica. L'analisi delle acilcarnitine su spot di sangue intero mostrava C5 pari a 0,99 µM con normale profilo escretivo agli acidi organici urinari. In considerazione delle alterazioni biochimiche la piccola veniva presa in carico per proseguire follow-up clinico-metabolico che mostrava valori persistentemente elevati di C5 e, all'età di 12 mesi, comparsa di 2-metilbutirilglicinuria agli acidi organici urinari (Fig. 1 e 2)

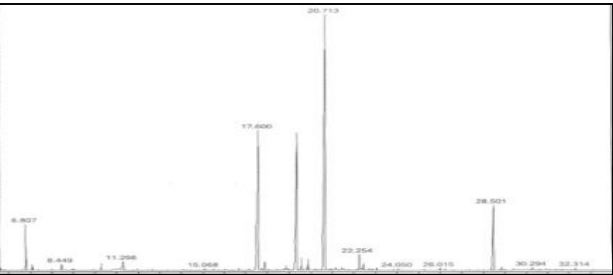


Figura 1: Acidi organici alla nascita

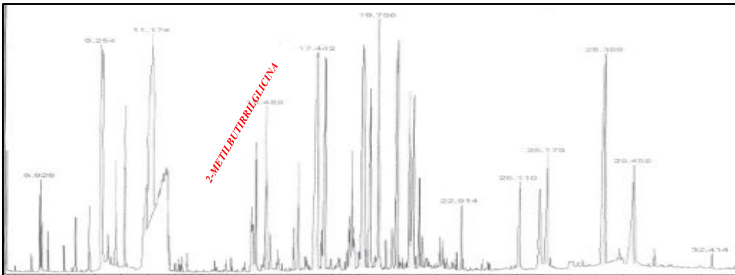


Figura 2: Acidi organici a 12 mesi di vita

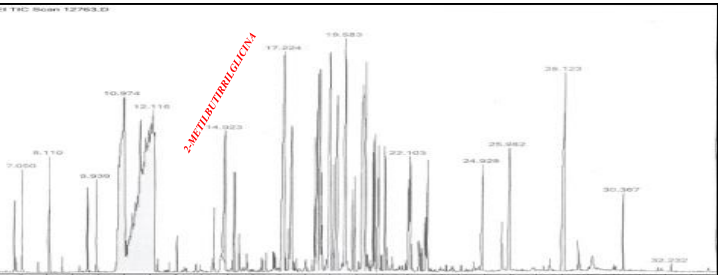


Figura 3: Acidi organici a 3 anni e 3 mesi di vita

ETA' IN MESI	VALORI DI C5 µM (cut-off < 0,24)
0	1,32
1	0,99
3	0,88
9	1,10
12	1,48
25	0,87
39	0,54

Tabella 1: Andamento valori di C5

RISULTATI

L'analisi genetico-molecolare in NGS di *IVD* e *ACADSB* è risultata negativa per *IVD* e ha identificato in *ACADSB* eterozigosi composta per la variante nuova probabilmente patogenetica c.303+1G>A e la variante nota c.1159G>A p.(Glu387Lys) già associata a fenotipo biochimico. Il follow-up a tre anni mostra quadro biochimico invariato e normale sviluppo psicomotorio in assenza di episodi di scompenso metabolico acuto in corso di infezioni intercorrenti (Fig. 3 e Tab. 1). Non è stato necessario avviare trattamento dietetico né farmacologico.

DISCUSSIONE

Presentiamo un rarissimo caso di deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi identificato mediante Screening Neonatale Esteso. La probanda è ad oggi asintomatica pur con quadro biochimico persistentemente alterato. Tali dati concordano con quanto riportato per la variante c.1159G>A p.(Glu387Lys) e sottolineano l'importanza dell'analisi genetica differenziale in NGS nella conferma diagnostica molecolare dello Screening Neonatale Esteso.