

Screening neonatale dei difetti della beta ossidazione: studio di 5 anni condotto sulla popolazione lombarda

Lucchi Simona^{2*}, Berardo Clarissa^{1,2*}, Cappelletti Laura², Saielli Laura Assunta², Pratiffi Elisa², Fazzone Salvatore², Meta Andrea², Benedetti Erika², Benedetti Sara², Mauri Alessia^{1,2}, Furlan Francesca³, Menni Francesca³, Gasperini Serena⁴, Fornari Anna⁴, Rovelli Valentina⁵, Banderali Giuseppe⁵, Cereda Cristina².

Contatti:
simona.lucchi@asst-fbf-sacco.it

¹Dipartimento di scienze biomediche e cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
²Unità di screening neonatale e malattie metaboliche ereditarie, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia
³Unità pediatrica di alta intensità di cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia
⁴Unità pediatrica di patologie rare, Dipartimento di pediatria, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza, Italia
⁵Unità di malattie metaboliche ereditarie, Dipartimento di pediatria, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Carlo, Università di Milano, Italia

INTRODUZIONE

In Italia il pannello dello screening neonatale esteso (SNE) comprende 49 malattie metaboliche ereditarie. Qui riportiamo i risultati emersi dal programma SNE di Regione Lombardia nel periodo compreso tra il 2015 e il 2020. Abbiamo focalizzato l'attenzione su due disordini della β -ossidazione degli acidi grassi (FAOD): deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena lunga (VLCADD) e media (MCADD), causati da mutazioni nei geni *ACADVL* e *ACADM*.

METODI

Sui campioni di sangue essiccato dei neonati è stata fatta una valutazione di prima istanza con spettrometria di massa MS/MS e sono stati eseguiti test di secondo livello con HPLC-MS/MS. I neonati risultati positivi al primo e secondo livello sono stati inviati all'attenzione dei Centri Clinici di Riferimento. Sono state eseguite acilcarnitine plasmatiche, acidi organici urinari ed analisi molecolare tramite NGS e successiva conferma in Sanger.

RISULTATI

Complessivamente 381.228 neonati sono stati sottoposti a SNE: 821 neonati sono stati segnalati per FAOD e 427 (52 %) pazienti sono risultati positivi. Per VLCADD i metaboliti erano alterati in 255 neonati. Di 119 sono pervenute le conferme genetiche: 2 omozigoti, 6 eterozigoti composti, 90 portatori eterozigoti. Sono state identificate 20 nuove varianti. La mutazione più frequente era c.858T>C (6.6%). Due portatori presentavano anche una variante sul gene *ACADS*, coinvolto nel deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena corta (SCADD). Su 140/160 confermati, 79 sono stati i dati genetici pervenuti che confermano la patologia MCADD: 12 eterozigoti composti e 61 portatori, di cui 6 eterozigoti anche per SCADD o GA2. Sono state identificate 12 nuove varianti. La mutazione più frequente era c.985A>G (36.2%).

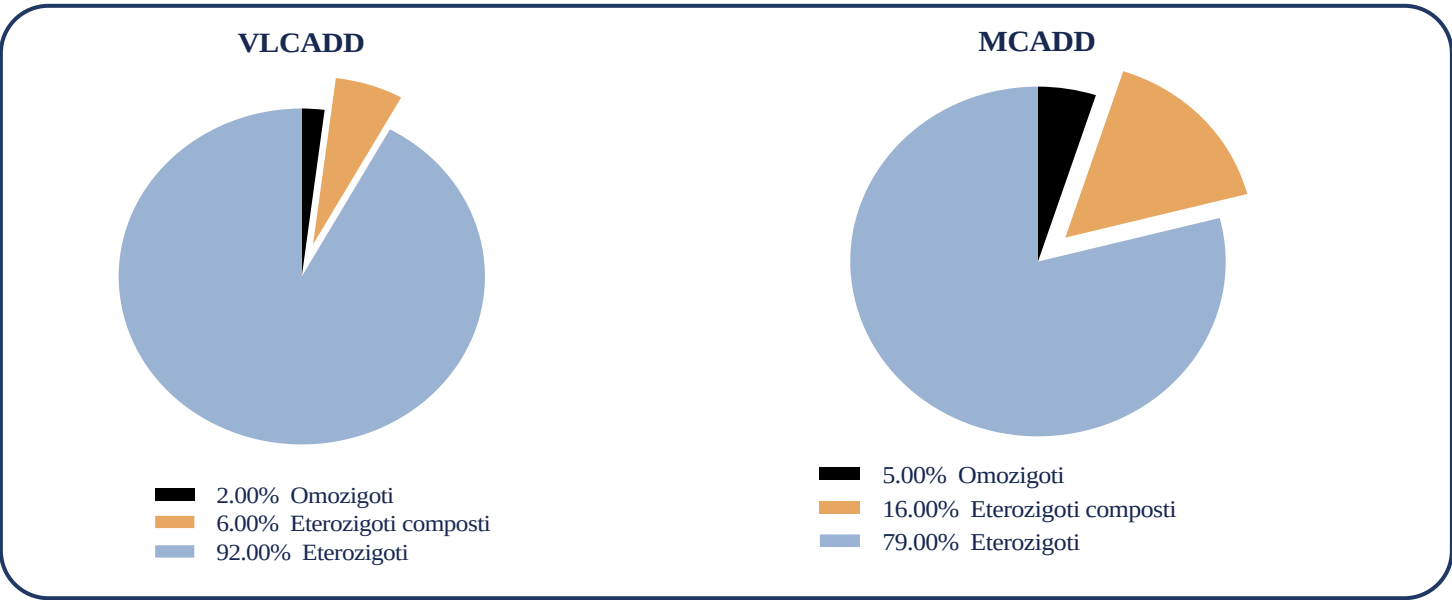


Figura 1. Percentuale di omozigoti, eterozigoti e eterozigoti composti nella popolazione considerata. VLCADD a sinistra, MCADD a destra.

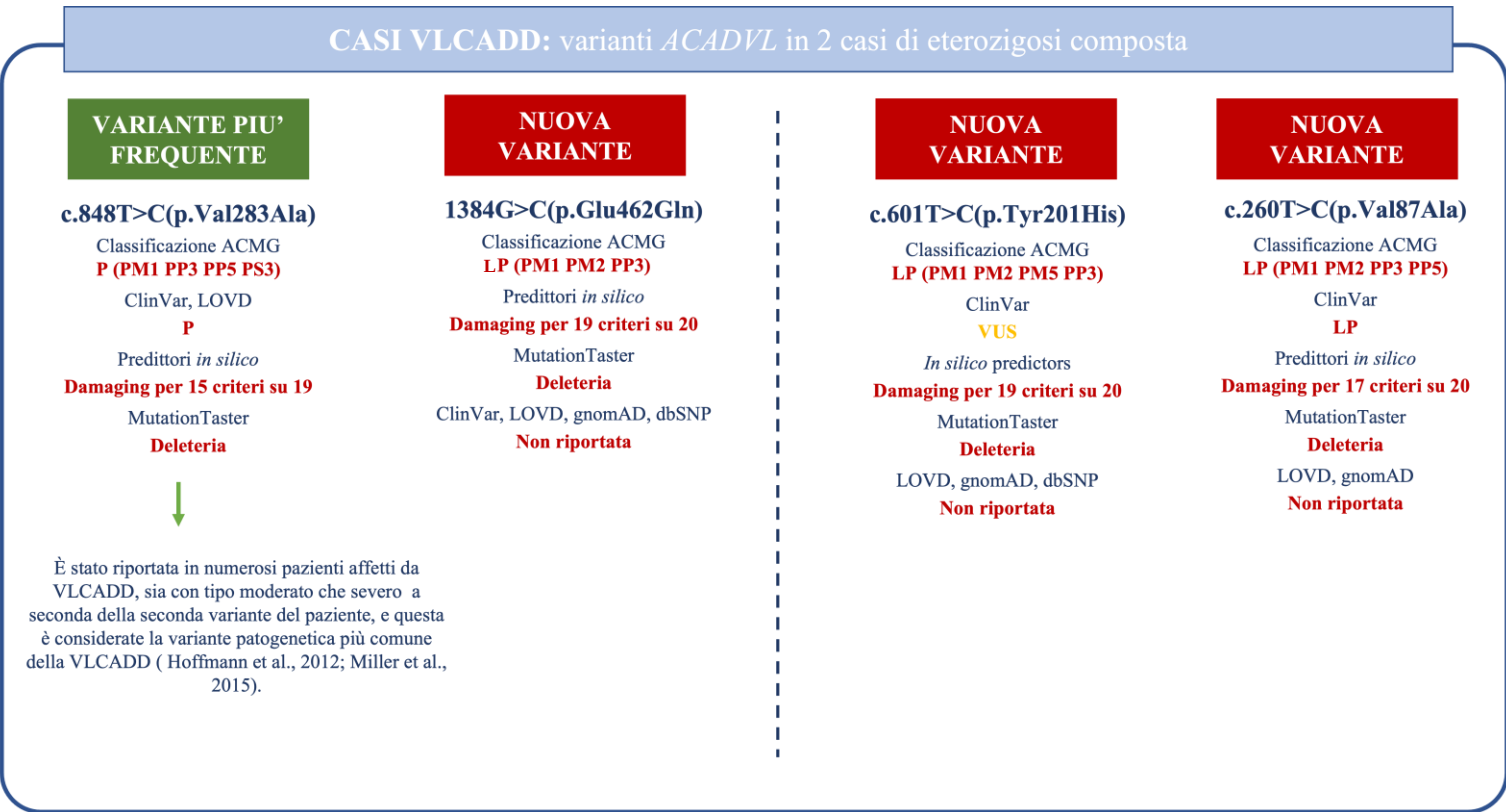


Figura 2. Casi di eterozigosi composta per VLCADD.

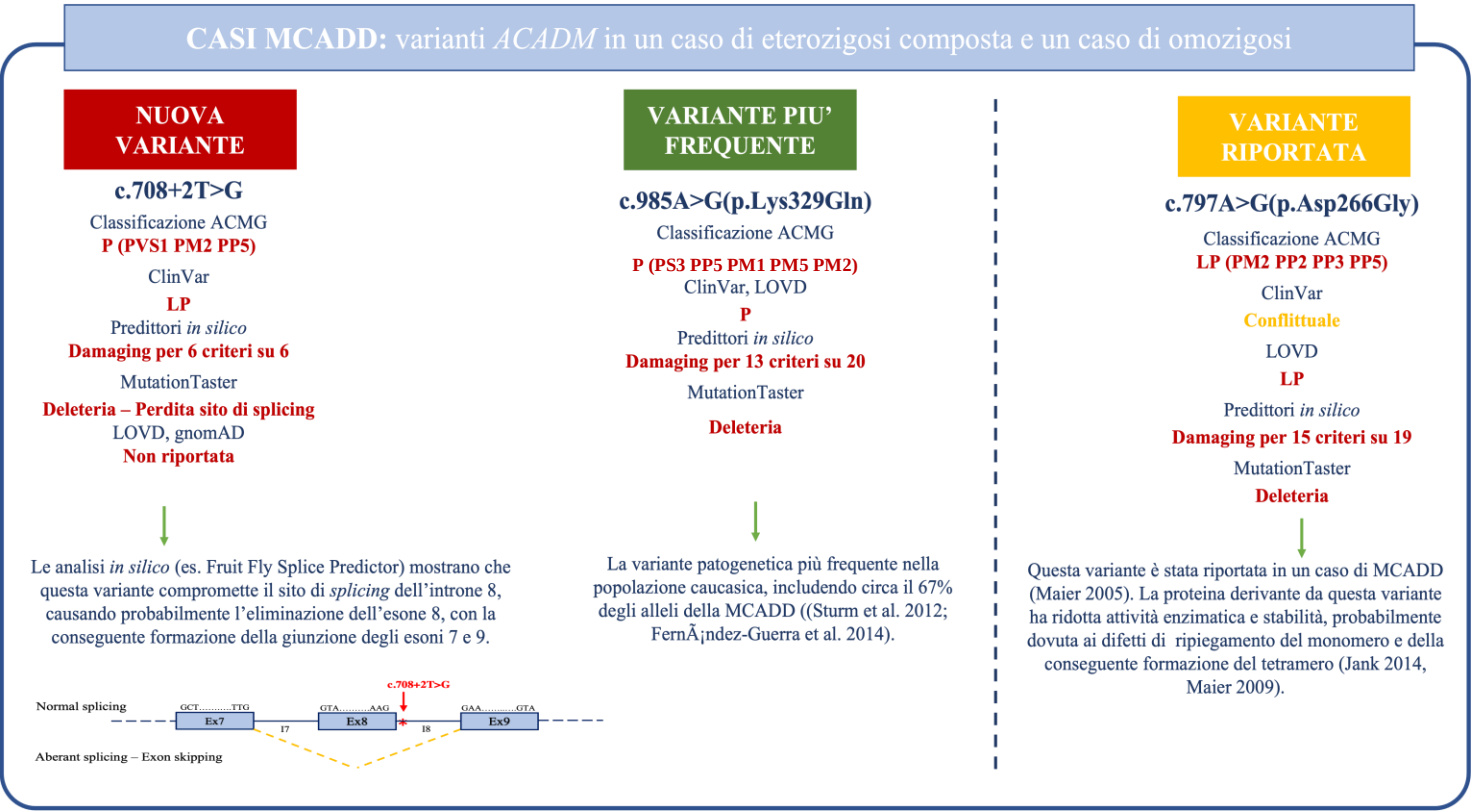


Figura 3. A sinistra un caso di eterozigosi composta, a destra un caso di omozigosi per MCADD.

CONCLUSIONI

In entrambi i disordini abbiamo osservato un alto numero di portatori monoallelici. Nonostante i FAOD siano considerati ereditati in modo recessivo, potrebbe essere interessante investigare una possibile eredità digenica con approcci genomici (WES/WGS).