

Valutazione prospettica del profilo neurocomportamentale in paziente con D-2-idrossiglutaricoaciduria di tipo I (D-2-HGA)

Martina Randazzo¹, Lara Cirnigliaro¹, Annamaria Sapuppo², Teresa Colella¹, Giorgia Romanello¹, Concetta Meli², Agata Fiumara², Rita Barone¹

¹Università di Catania, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Neuropsichiatria Infantile, Policlinico, Catania, Italia

²Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Metaboliche, U.O. Clinica Pediatrica, Università di Catania, Italia

Introduzione

La D-2-idrossiglutaricoaciduria di tipo I (D-2-HGA) è una malattia neurometabolica causata da mutazioni di *D2HGDH* codificante per l'enzima D-2-idrossiglutarico deidrogenasi, deputato alla conversione del D-2-idrossiglutarato in 2-chetoglutarato, prodotto intermedio del ciclo dell'acido tricarbossilico (Figura 1). È caratterizzata da ritardo globale dello sviluppo/disabilità intellettiva, ipotonia, epilessia, macrocefalia, anomalie RMN encefalo, disturbo del linguaggio, disturbi del movimento, strabismo, nistagmo, disturbi del sonno, neuropatia periferica, disturbo del comportamento. La diagnosi si basa su livelli elevati di D-2-idrossiglutarato nelle urine e analisi genetica (1).

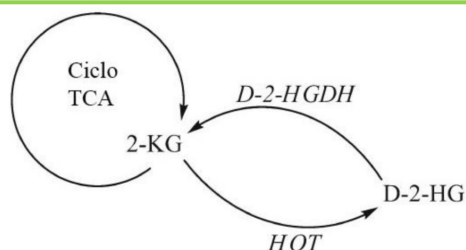


Figura 1. **Pathway metabolico nella D-2-HGA di tipo 2.** Il D-2-idrossiglutarato (D-2-HG) viene sintetizzato dal 2-chetoglutarato (2-KG) tramite l'enzima idrossiacido-ossiacido-transidrogenasi (HOT). La D-2-idrossiglutarico deidrogenasi (D-2-HGDH) catalizza la conversione di D-2-HG in 2-KG. D-2-HG si accumula nei pazienti D-2-HGA di tipo I quando D-2-HGDH è alterato.

Pazienti

Descriviamo un paziente affetto da D-2-HGA di tipo I (genotipo c.326C>G/c.457A>G). All'esordio (12 mesi) ritardo globale dello sviluppo, ipotonia, episodi critici generalizzati convulsivi. Successivamente, insorgenza di vomito episodico, disturbo del sonno, movimenti ritmici del capo, iperattività, auto/eteroaggressività. Dall'età di 17 anni episodi saltuari di distonia distale degli arti superiori. Dal 2010 sottoposto a ripetute valutazioni del livello cognitivo e monitoraggio del pattern comportamentale con questionari strutturati.

Risultati

Riscontro di disabilità intellettiva lieve (QIV 52; QIP: 70; QIT 61), disturbo dirompente del comportamento, disturbo misto dell'emozione e della condotta (Child Behavior Check List T-scores: Tot. 77; Int. 61; Est. 61; v.n.< 60). Effettuati periodici controlli EEG privi di anomalie parossistiche; monitoraggio funzione visiva (strabismo, miopia, retinopatia pigmentaria), PEV (onda P100 ipovoltata); RMN encefalo (displasia corticale, alterato deflusso venoso in sede occipitale sn).

Bibliografia

1. Phillips E, Sasarman F, Sinasac DS, Al-Hertani W. D-2-hydroxyglutaric aciduria in a patient with speech delay due to a novel homozygous deletion in the D2HGDH gene. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Jun 13;20:100482. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100482. PMID: 31431883; PMCID: PMC6580329.

Tabella 1. **Caratteristiche cliniche, fenotipo neurocomportamentale e diagnostica per immagini del paziente in studio**

Caratteristiche cliniche	Paziente
Sesso	Maschio
Età alla diagnosi	12 mesi
Età attuale	21 anni
Etnia	Caucasica
Genotipo	Eterozigosi composta (c.326C>G nell'esone 2. c.457A>G nell'esone 3)
Fenotipo neurocomportamentale	
Disabilità intellettiva	Sì (QIT 61)
Macrocefalia	No
Ipotonia	No
Convulsioni/Epilessia	Sì
Disturbo del linguaggio	Sì
Disturbo del movimento	Sì (<i>head-nodding</i> , episodi distonici)
Strabismo/Nistagmo	Sì (strabismo)
Alterazioni retiniche	Sì (retinopatia pigmentaria, onda P100 ipovoltata)
Disturbi del sonno	Sì
Neuropatia periferica	No
Disturbo del comportamento	Sì
Diagnostica per immagini	
RMN cerebrale	Displasia corticale, alterato deflusso venoso in sede occipitale sinistra
Caratteri sistemici	
Dismorfismi facciali	Fronte alta, profilo facciale piatto, filtro corto, palato arcuato.

Discussione

Il fenotipo neurocomportamentale del paziente include ritardo globale dello sviluppo/disabilità intellettiva, episodi critici e disturbo del sonno in epoca precoce, disturbo del movimento (*head-nodding*, episodi distonici), disturbo dirompente del comportamento, alterazioni del tono dell'umore (Tabella 1). La valutazione prospettica non ha evidenziato andamento progressivo del profilo neurocomportamentale.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che la ricerca è stata condotta in assenza di rapporti commerciali o finanziari che possano essere considerati un potenziale conflitto di interessi

Copyright © 2022

Autori e contatti:

Martina Randazzo randazzo96@gmail.com

Lara Cirnigliaro laracirnigliaro92@gmail.com

Rita Barone rbarone@unict.it