Abstract

XII Congresso Nazionale SIMMESN 2022

Bari i giorni 9-11 novembre 2022

(1)

Neofobia e PKU: nuove evidenze.

Zuvadelli J¹, Venturelli E¹, Re Dionigi A¹, El Oksha S¹, Scopari A¹, Salvatici E¹, Banderali G¹, Rovelli V¹
¹Dip Ped, H San Paolo, Univ degli Studi, Milan, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Le iperfenilalaninemie identificano forme lievi (non a dieta, HPA) e forme più severe (meritevoli di dieta, PKU). Il trattamento, ove indicato, permette di mantenere i valori di Phe entro i range raccomandati e si realizza con un regime alimentare restrittivo precoce da mantenersi per tutta la vita. Ad oggi risultano ancora scarsi i dati relativi ai possibili effetti di tale intervento su molti aspetti della vita dei pazienti, in particolare circa il potenziale rischio di sviluppare neofobia conseguente. Scopo di questo studio è valutare la prevalenza di neofobia alimentare nei soggetti affetti da PKU in confronto a soggetti affetti da HPA e soggetti sani.

METODI/PAZIENTI: Sono stati arruolati 65 soggetti affetti da PKU, 30 affetti da HPA e 30 soggetti sani, di pari età e sesso (media 30.3 anni, 62% F), cui è stato somministrato il questionario validato Food Neophobia Scale (FNS), il cui risultato numerico (range 10-70 punti) identifica maggiori tratti neofobici nei valori più alti.

RISULTATI/DISCUSSIONE:

Tratti neofobici risultano presenti nei soggetti PKU/HPA, superiori rispetto alla popolazione sana (28% PKU, 23% HPA, 13% sani). Non emergono differenze statisticamente significative tra soggetti PKU e HPA ai punteggi FNS (32 e 31, rispettivamente, $p = 0.51$); risulta invece significativa la differenza tra PKU e HPA rispetto al gruppo di soggetti sani, dove emerge FNS = 26 ($p = 0.002$; $p = 0.04$). I nostri dati mostrano che i pazienti affetti da PKU risultano più neofobici rispetto ai soggetti sani, come atteso; tuttavia, il riscontro di tratti neofobici sovrapponibili a quelli dei pazienti PKU anche nei pazienti HPA pone interrogativi circa quanto questi siano da attribuirsi non tanto all'impatto della dietoterapia, quanto forse alla sola formulazione di diagnosi di malattia. Ulteriori studi risultano necessari per approfondire i dati emersi, ma ad oggi nessuno aveva evidenziato tali aspetti in queste categorie di pazienti.

(2)

Eccesso di vitamina B12 in soggetti affetti da PKU in dietoterapia: preliminari evidenze.

Rovelli V¹, Zuvadelli J¹, Re Dionigi A¹, Ercoli V¹, Selmi R¹, Paci S¹, Banderali G¹

¹Dip Ped, H San Paolo, Univ degli Studi, Milan, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La dietoterapia nei pazienti PKU comporta un ridotto consumo di alimenti ricchi in vitamina B12 (B12), il cui deficit risulta associato a possibili manifestazioni neurologiche rilevanti. A tale proposito, ne risulta indicata una supplementazione nella maggioranza degli schemi dietetici, sia per mezzo dei sostituti proteici (nella maggioranza con apporti sufficienti a soddisfare i fabbisogni per età) sia, ove insufficienti, delle integrazioni supplementari. In letteratura risulta nel contempo descritto come alti valori di B12 si leghino a possibili rischi (tumori, aumentata mortalità di soggetti fragili, deficit funzionali simili a quelli dovuti a deficit, etc.). Conseguentemente, l'indicazione è quella di effettuare dosaggi ematici seriati nel tempo di tale vitamina per verificare l'adeguatezza dell'integrazione proposta, specialmente nei soggetti PKU. Il presente studio ha come obiettivo la valutazione dell'andamento dei livelli di B12 in un campione di soggetti affetti da PKU, in dietoterapia, in alcune fasce di età, lungo un periodo di osservazione di 12 mesi.

METODI/PAZIENTI:

Il campione analizzato comprende 60 soggetti affetti da PKU, maschi e femmine, di cui 20 di età 0–6 anni, 20 di età 7–18 anni, 20 di età 19–50 anni.

RISULTATI/DISCUSSIONE:

Nessun soggetto mostra valori medi di B12 indicativi di deficit ($432 \text{ pg/ml} \pm 41.2$, min 180 max 1120 pg/ml), tuttavia risultano rappresentati numerosi soggetti con valori superiori al range (15%, n=25; media $990 \text{ pg/ml} \pm 8.1$, min 950 max 1120 pg/ml). I valori non si modificano dopo stop dell'eventuale integratore in uso, portando a ipotizzare che alcune miscele aminoacidiche possano risultare eccessivamente integrate. Ulteriori studi sono necessari per verificare tali dati e valutarne possibili ipotesi causali, tuttavia riteniamo utile sottolineare come non solo il deficit ma anche il possibile eccesso di B12 sia da considerarsi nei soggetti affetti da PKU in dietoterapia.

(3) **Quali effetti a lungo termine della dietoterapia nel paziente affetto da PKU? Nuove evidenze.**

Rovelli V¹, Ercoli V¹, Viganoni M¹, Zuvadelli J¹, Re Dionigi A¹, Salvatici E¹, Cefalo G¹, Banderali G¹
¹Dip Ped, H San Paolo, Univ degli Studi, Milan, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Negli anni sono emerse prove crescenti di outcomes subottimali, non solo neurologici, nei pazienti affetti da PKU anche a fronte di un buon controllo metabolico mantenuto grazie alla dietoterapia. In particolare, non risultano ancora chiari i meccanismi coinvolti nell'impairment osseo di frequente osservato.

METODI/PAZIENTI: sono stati raccolti i dati relativi agli indici di equilibrio acido base, funzionalità renale e ossea, potenziale carico acido renale (PRAL) di sostituti alimentari e proteici (PS) e BMD (valutata con densitometria ossea lombare) di 20 pazienti affetti da PKU in follow-up (età 18-45 anni, 60% maschi). Le abitudini alimentari sono state esaminate utilizzando diario alimentare di 3 giorni.

RISULTATI:

La maggioranza dei pazienti mostra dati compatibili con acidosi metabolica (pH medio $7,30 \pm 0,04$; HCO_3 medio $22,4 \pm 1,43$); osteopenia risulta presente nell'80% dei casi, nonostante integrazioni orali in vitamina D e calcio in corso e assenza di alterati valori a livello ematico. Lo Z-score della BMD è risultato significativamente correlato con i valori di pH (p-value = 0,022).

La funzione renale risulta in range. Tutti i PS analizzati (n=10) sono risultati a PRAL positivo (media $25,97 \pm 12,61$), indicando un moderato eccesso di acidità. Il PRAL degli alimenti a basso contenuto proteico è risultato invece negativo (media $-5,22 \pm 18,16$), quindi alcalino. L'assunzione totale di potassio e magnesio da dieta è risultata ridotta rispetto al raccomandato dai LARN (p = 0,004).

DISCUSSIONE:

I pazienti affetti da PKU sembrano essere a rischio di acidosi metabolica, direttamente collegata a una possibile mineralizzazione ossea bassa. Ciò può essere correlato alla composizione acida dei PS, potenzialmente in grado di acidificare l'intera dieta. Anche le basse assunzioni segnalate di potassio e magnesio potrebbero essere rilevanti per quanto riguarda queste osservazioni.

(4)
Come approcciare l'alimentazione nei primi mesi di vita del paziente affetto da PKU: nuove evidenze e raccomandazioni.

Zuvadelli J¹, Giorgetti F¹, Re Dionigi A¹, Paci S¹, Selmi R¹, Cefalo G¹, Banderali G¹, Rovelli V¹

¹Dip Ped, H San Paolo, Univ degli Studi, Milan, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La dietoterapia della PKU mira a controllare l'assunzione di Phe fin dai primi giorni di vita mediante restrizione alimentare. Questo comporta modifiche anche nell'assunzione del latte materno (HM), i cui potenziali benefici sono noti nella popolazione sana soprattutto in caso di assunzione prolungata, suggerendone un potenziale positivo anche nei pazienti PKU. Ad oggi non risultano definite raccomandazioni circa l'utilizzo di HM nel paziente PKU nè sulle strategie più efficaci.

METODI/PAZIENTI:Abbiamo valutato retrospettivamente 42 pazienti PKU nati tra il 2012 e il 2021 (0-12 mesi) per valutare la prevalenza di utilizzo di HM nonché possibili differenze negli outcomes (durata dell'allattamento, controllo metabolico, crescita) in base al metodo di allattamento utilizzato.

RISULTATI:La maggioranza dei bambini (67%) risulta allattato al seno. 3 le possibili strategie utilizzate: 1.quantità pre-dosata di formula Phe-free prima di HM assunto a sazietà; 2.HM estratto con tiralatte prima della formula Phe-free; 3.HM alternato a formula Phe-free con frequenze controllate. Tutte le modalità consentono outcomes metabolici e di crescita adeguati ([Phe] media < 360µmol/L nel 100% dei pazienti). Il metodo influenza significativamente la durata dell'allattamento: il metodo 1 risulta prolungare maggiormente la durata (313 giorni vs 209 e 146, rispettivamente; p=0.04). Non vi sono correlazioni significative tra severità fenotipica e durata HM o altre variabili.

DISCUSSIONE:L'utilizzo di HM nel paziente PKU consente il mantenimento di valori di Phe in range. E' possibile suggerire una modalità specifica di somministrazione. Il presente studio è il primo a porre a confronto diverse modalità di allattamento valutandone possibili impatti a lungo termine attraverso un confronto di diversi approcci. Considerando i benefici dell'HM noti per la popolazione sana, questi dati incoraggiano un'adeguata consapevolezza circa i potenziali di utilizzo di HM nei pazienti PKU.

(5)
Genotipizzazione delle iperfenilalaninemie: esperienza aggiornata dalla Lombardia, Italia.

Rovelli V¹, Ercoli V¹, Zuvadelli J¹, Turri O², Graziani D², Alberti L³, Cefalo G¹, Paci S¹, Salvatici E¹, Banderali G¹

¹Dip Ped, H San Paolo, Univ degli Studi, Milan, Italy, ²Dip Tec Diagn, H San Paolo, Univ Studi, Milano, Italy, ³Reg Lab Newborn Screening H V.Buzzi, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Le iperfenilalaninemie (HPA) sono dovute a diverse mutazioni geniche, tra cui il gene PAH risulta il più frequentemente coinvolto. Prevalenza e incidenza di malattia variano tra popolazioni, con correlazione genotipo/fenotipo in grado talvolta di definirne la severità. Scopo di questo studio è stato determinare prevalenza e distribuzione delle mutazioni correlate ad HPA nei pazienti nati in Lombardia (Italia) dalla fine degli anni '70 ad oggi; inoltre, valutare l'affidabilità della correlazioni genotipo/fenotipo.

METODI/PAZIENTI:

Sono stati analizzati retrospettivamente tutti i pazienti affetti da HPA in follow-up presso l'Ospedale San Paolo di Milano (Italia), includendo indagini molecolari e valori fenotipo/genotipo allelico (attribuiti sulla base del sistema APV/GPV) per verificare le correlazioni genotipo-fenotipo.

RISULTATI/DISCUSSIONE:

826 sono i pazienti affetti da PKU in attuale follow up presso il nostro Centro in 65 anni di attività, per un totale di 166 diverse varianti genetiche identificate di cui la più frequente risulta p.Ala403Val. Altre varianti frequenti includono: p.Arg261Gln; p.Val245Ala; IVS10-11g>a; p.Tyr414Cys e p.Leu48Ser. Risultano presenti 7 varianti non precedentemente descritte. La previsione del fenotipo, basata su APV/GPV, corrisponde al fenotipo effettivo nella maggior parte dei casi, ma non sempre.

DISCUSSIONE:

I pazienti in follow-up presso il nostro Centro rappresentano una delle più ampie popolazioni di HPA in Europa; studi su questo campione permettono di migliorare la performance di valutazione clinica e genetica dei pazienti affetti, conseguentemente sviluppare interventi di medicina personalizzata e fornire indicazioni più precise sul corretto approccio di trattamento sulla base delle evidenze accumulate, anche alla luce di un sistema APV/GPV affidabile in senso prognostico ma non sempre conclusivo.

(6)

Trial clinico di terapia genica ex-vivo per la sindrome di Hurler: analisi ad interim dell'outcome clinico e metabolico

Consiglieri G^{1,2}, Tucci F^{1,2}, Gentner B^{1,2}, Galimberti G³, Fumagalli F^{1,2}, Filisetti C^{1,2,4}, Darin S^{1,2}, Sarzana M^{1,2}, Scarparo S^{1,2}, Ciotti F^{1,2}, De Pellegrin M¹, Silvani P¹, Baldoli C¹, Pontesilli S¹, Ciceri F^{1,4}, Naldini L^{1,2,4}, Parini R^{2,5}, La Marca G⁶, Aiuti A^{1,2,4}, Bernardo M^{1,2,4}

¹IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italy, ²Istituto San Raffaele Telethon(SR-TIGET), Milano, Italy, ³Bicocca, Bioinform, Biostat e bioimaging, milano, Italy, ⁴Universita Vita Salute San Raffaele, Milano, Italy, ⁵Clinica Ped, Fondazione MBBM San Gerardo, Monza, Italy, ⁶Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La terapia enzimatica sostitutiva e il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, terapie disponibili per la Mucopolisaccaridosi I, variante Hurler (MPSIH), hanno limitato beneficio sul sistema nervoso centrale e scheletrico. Presso l'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (GT), 8 pazienti pediatrici affetti da MPSIH sono stati arruolati in un trial clinico di fase I-II e trattati con trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche geneticamente modificate ex-vivo per esprimere livelli sovra-fisiologici dell'enzima IDUA. Follow-up mediano 2.1 anni post-GT.

METODI / PAZIENTI:I pazienti (6 M, 2 F, età mediana al trattamento 24 mesi) non disponevano di donatore familiare HLA-identico (non portatore) o unità di sangue cordonale e presentavano QI >70. Endpoint primario di efficacia un'attività di IDUA sovra-fisiologica su sangue a 1 anno dalla GT, endpoints secondari ed esploratori la normalizzazione dei livelli di glicosaminoglicani (GAGs) su urine e lo sviluppo scheletrico e neuropsicologico.

RISULTATI:Valore medio di CD34+ infuse $20.9 \times 10^6/\text{kg}$, vector copy number mediano 2.2. Non si sono verificate reazioni avverse e il trattamento è risultato sicuro. Gli anticorpi anti IDUA, positivi in cinque pazienti pre-GT, si sono negativizzati entro i primi 3 mesi. In tutti i pazienti si è osservato: rapido attecchimento ematologico delle cellule CD34+ trasdotte; livelli sovra-fisiologici di IDUA; rapida deplezione dei GAGs entro il primo anno post GT; attività di IDUA rilevabile dopo 3 mesi dalla GT con conseguente riduzione dei GAGs su liquor cerebrospinale; progressiva acquisizione di capacità cognitivo-motorie; riduzione della rigidità articolare; miglioramento/stabilizzazione alla RM encefalo-spinale e crescita regolare.

DISCUSSIONE: La GT, con un profilo di sicurezza favorevole, ha permesso di ottenere efficace correzione metabolica e iniziale risposta clinica con stabilità del quadro neurologico e scheletrico.

(7)

Analisi costo-efficacia di atidarsagene autotemcel nel trattamento della Leucodistrofia Metacromatica (MLD) in Italia

Olaye A¹, Fumagalli F², Calbi V², Gabaldo M², Dean R³, Jensen I³, Miller B³, Pang F¹, Capri S⁴, Bruni S¹
¹Orchard Therapeutics, London, United Kingdom, ²IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italy, ³Precision HE and Outcomes Research, Boston, United States, ⁴Universita Cattaneo LIUC, Castellanza, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: MLD, malattia neurodegenerativa ultra-rara che porta a declino motorio e cognitivo e a morte prematura.

METODI / PAZIENTI: Determinare il rapporto costo-efficacia di una terapia genica *ex-vivo*, atidarsagene autotemcel (arsa-cel), rispetto alla migliore terapia di supporto per il trattamento della MLD, da una prospettiva italiana. Modello di costo-efficacia basato su modello sopravvivenza suddiviso in 7 stati sviluppato de-novo per pazienti con MLD tardo infantile (LI; età insorgenza ≤ 30 mesi) e giovanile precoce (EJ; età esordio da 30 mesi a < 7 anni). Stati di salute definiti da punteggi della classificazione della funzione motoria grossolana (GMFC-MLD) (LI ed EJ) e quoziente sviluppo (DQ) (EJ) in tre livelli cognitivi (normale/lieve, moderato e grave). Transizioni dello stato di salute basate su dati di studi clinici con arsa-cel e di storia naturale. Utilizzati aspettativa di vita e prospettiva del sistema sanitario. Uso risorse e ipotesi cliniche oltre la durata dello studio derivati da discussione con esperti MLD internazionali e italiani. Fonte costi: DRG ospedalieri, tariffe ambulatoriali Regione Lombardia, tariffe ausili ortopedici Regione Lazio, banca dati Federfarma (medicinali). Valore dello stato di salute: studio sulla qualità della vita basato su valutazioni di compromesso temporale delle descrizioni dello stato di salute per mezzo di scale analogiche visuali. Utilità per i caregiver: EQ5D-5L da sondaggio internazionale su caregiver europei. Convalida del modello condotta con ampie analisi di scenario e sensibilità.

RISULTATI: Per la popolazione MLD combinata (LI e EJ), l'analisi del caso base ha indicato che il trattamento con arsa-cel è associato a guadagni incrementali superiori a 30 QALY (tasso di sconto del 3,0% per costi ed effetti).

DISCUSSIONE: Lo studio dimostra che arsa-cel ha stime di costo-efficacia comparabili o migliori rispetto ad altri farmaci per malattie rare attualmente finanziati dal sistema sanitario italiano.

(8)

Pegunigalsidase Alfa ogni 4 settimane in pazienti con malattia di Fabry: risultati dello studio di fase 3 BRIGHT

Pisani A¹, Holida M², Bernat J², Longo N³, Goker-Alpan O⁴, Wallace E⁵, Deegan P⁶, Nedd K⁷, Tondel C⁸, Eyskens F⁹, Hughes D¹⁰, Rocco R¹¹, Chertkoff R¹², Almon E¹², Alon S¹², Warnock D⁵, Waldek S¹³, Wlicox W¹⁴

¹Department of Public Health, University, Naples, Italy, ²University of Iowa Hospitals and Clinic, Iowa, United States, ³University of Utah, Salt Lake City, Utah, United States, ⁴Lysosomal Rare Disorders Center, Fairfax, United States, ⁵University of Alabama, Birmingham, United States, ⁶Lysosomal Disorders Unit, Cambridge, Cambridge, United States, ⁷Infusion Associates, Grand Rapids, MI, United States, ⁸Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, ⁹Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium, ¹⁰Royal Free London NHS, London, United Kingdom, ¹¹Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy, ¹²Protalix Product Development, Carmiel, Israel, ¹³University of Sunderland, Sunderland, United Kingdom, ¹⁴Emory University School of Medicine, Atlanta, United States

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La malattia di Fabry (FD) è causata da una ridotta attività dell'enzima lisosomiale α -galattosidasi A (α -Gal A) che porta ad un accumulo di sfingolipidi fino ad insufficienza d'organo. Le attuali terapie enzimatiche sostitutive (ERT) richiedono infusioni ogni 2 settimane (E2W). Pegunigalsidase Alfa è un' α -Gal A PEGilato con emivita molto più lunga rispetto ERT attuali e sviluppata per ridurre la frequenza di infusione

METODI / PAZIENTI:

BRIGHT (NCT03180840) è uno studio di fase 3, in aperto, switch-over su adulti (età 18-60 anni) con FD in precedenza trattati con Agalsidasi Alfa o Agalsidasi Beta E2W per ≥ 3 anni. L'obiettivo era valutare sicurezza ed efficacia di 2,0 mg/kg di Pegunigalsidase Alfa una volta ogni 4 settimane (E4W) per 1 anno. Outcome di sicurezza: eventi avversi emergenti al trattamento (TEAE), eventi avversi correlati al trattamento (TRAE); Outcome di efficacia: variazioni eGFR, concentrazione plasmatica di liso-Gb3

RISULTATI:

Lo studio ha arruolato 30 adulti (età media 40,5 anni; 24 maschi, 6 femmine). 183 TEAE riportati in 27 PAZIENTI (90%), nessun TEAE grave attribuito a Pegunigalsidase Alfa. Nessun paziente con anticorpi antifarmaco de novo, nuovi problemi di sicurezza non sono stati identificati. 22 infusioni (su 413 totali) hanno causato 27 reazioni correlate all'infusione (IRR) da lievi a moderate, nessuna IRR grave. Nell'analisi di efficacia (n=29), eGFR (variazione media [SE] rispetto al basale di -1,27 [1,39] mL/min/1,73m²), slope [SE] eGFR (-1,6 [0,8] mL/min/1,73m²/anno) e concentrazioni plasmatiche di liso-Gb3 sono rimasti stabili per tutto lo studio

DISCUSSIONE:

I pazienti con FD che ricevono ERT E2W possono passare con successo a Pegunigalsidase Alfa 2,0 mg/kg E4W, un programma efficace e sicuro di terapia di mantenimento

(9)

Tollerabilità e Durata di infusione di Pegunigalsidase Alfa in pazienti con malattia di Fabry: dati da 5 studi clinici

Pisani A¹, Bernat J², Goker-Alpan O⁴, Mehta A¹¹, Longo N³, Wallace E⁵, Nedd K⁶, Langeveld M¹², Wilcox W¹⁰, Hughes D⁷, Rocco R⁸, Koulinska I⁸, Almon E⁹, Alon S⁹, Chertkoff R⁹, Giraldo P¹³, Linhart A¹⁴

¹Department of Public Health, University, Naples, Italy, ²University of Iowa Hospitals and Clinic, Iowa, United States, ³University of Utah, Salt Lake City, Utah, United States, ⁴Lysosomal Rare Disorders Center, Fairfax, United States, ⁵University of Alabama, Birmingham, United States, ⁶Infusion Associates, Grand Rapids, MI, United States, ⁷Royal Free London NHS, London, United Kingdom, ⁸Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy, ⁹Protalix Product Development, Carmiel, Israel, ¹⁰Emory University School of Medicine, Atlanta, United States, ¹¹Baylor University Medical Center, Dallas, United States, ¹²Academisch Medisch Centrum Universiteit, Amsterdam, Netherlands, ¹³Hospital de Dia Quiron, Zaragoza, Spain, ¹⁴Charles University, Praha, Czech Republic

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Pegunigalsidase Alfa (PA) è nuova ERT PEGilata in sviluppo per la malattia di Fabry (FD) offrendo maggiore biodisponibilità, emivita prolungata, minore immunogenicità e potenziali benefici di tollerabilità

METODI / PAZIENTI:

PAZIENTI inclusi in 5 studi PA conclusi entro 2021: 2 fase 1/2 (F01; F02), loro estensione (F03), 2 fase 3 (BRIDGE, BRIGHT). Outcome: IRR, variazione durata di infusione nel tempo, numero pz che raggiungono la durata minima di infusione consentita per protocollo (MI-PP) e tempo per raggiungerla

RISULTATI:

F01/F02: 18 pz naïve con PA ogni 14 giorni (E2W). 24 IRR (broncospasmo durante 1° infusione) in 5 (28%, n=3 femmine). F03 (n=15): infusione iniziale di PA 0,2,1,2 mg/kg con durate medie di infusione (MID) di 4,0h (n=6,SD 0,13), 5,2h (n=5,SD 1,7), 6,4h (n=4,SD 0,34) poi a 12 mesi ridotte a 1,5h (n=6,SD 0,03), 3,6h (n=5,SD 1,4), 3,1h (n=4,SD 0,09) rispettivamente (p< 0.001). BRIDGE: PA 1 mg/kg E2W con MID iniziale di 2,9h (n=22,SD 0,9). 9 IRR (7 lievi; 2 gravi) in 5 maschi (22,7%). Interruzione per ipersensibilità in 2 pz; 1 IgE+ antifarmaco al basale. MI-PP di 1,5h (± 10 min, n = 20,SD 0,05) entro 12 mesi (p< 0,001 vs basale) raggiunta in tutti gli altri pz. BRIGHT: 30 pz con PA 2 mg/kg una volta al mese; 27 IRR (17 lievi;10 moderate) in 5 (17%, tutti maschi), studio completato in tutti. MID ridotta da 4,8h (n=30,SD 0,59) al basale a 2,3h (n=29,SD 0,7,p< 0,001) dopo 12 mesi. A fine BRIGHT, maggioranza pz ha raggiunto una durata di infusione target di 3h (media 2.97h,SD 0.24) per pz >100kg (n=5,100% target raggiunto) e 2h (media 2.1h,SD 0.13) per pz ≤100kg (n=24,96%); obiettivo non raggiunto in 1 pz; interruzione per incidente d'auto in 1 pz

DISCUSSIONE:

L'analisi supporta una buona tollerabilità di PA. RISULTATI favorevoli di MID a fine studio e IRR (dal 17% al 28%) rispetto ad altre ERT (dal 14% al 55%). Altri dati di PA possono ulteriormente caratterizzare i benefici di PA su tollerabilità e qualità di vita nella FD

(10)

Ruolo del data base biopkudb in pazienti liguri con diagnosi genetica di fenilchetonuria/iperfenilalaninemia (pku/hpa)

Aloi C¹, Salina A¹, Cassanello M¹, Mazza O¹, Bocciardi R⁴, Maghnie M², Schiaffino C³

¹Labsiem, Clin Ped e Endo, IRCCS Gaslini, Genova, Italy, ²Clin Ped e Endo, IRCCS Gaslini, Unige, Genova, Italy, ³Clin Ped e Endo, IRCCS Gaslini, Genova, Italy, ⁴UOC Gen Med, IRCCS Gaslini, Unige, Genova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La PKU è un difetto del metabolismo degli amminoacidi (1:10000), causato da mutazioni bialleliche della fenilalanina idrossilasi (*PAH*), codificante un enzima che converte la fenilalanina (Phe) in tirosina (Tyr). Elevati livelli ematici di Phe causano alterazioni nello sviluppo del sistema nervoso centrale. Una diagnosi precoce di PKU è possibile grazie allo screening neonatale (SN). Concentrazioni ematiche di Phe vanno controllate per tutta la vita con la dieta e/o terapia. Sapropterina dicloridrato è un preparato sintetico di tetraidrobiopterina (BH4), cofattore naturale di PAH. BioPKUdb è un database pubblico dove sono riportate 1553 mutazioni di *PAH*, i genotipi di 17839 pazienti con PKU/HPA, i rispettivi fenotipi e la loro responsività al trattamento con BH4. Scopo dello studio è genotipizzare soggetti con alterazione al programma di SN per PKU/HPA e valutare l'utilità di BioPKUdb nella pratica clinica.

METODI / PAZIENTI: 35 soggetti affetti, individuati allo SN mediante LC-MS/MS, con livelli di Phe alti e di Tyr normali/bassi. La conferma genetica è stata effettuata mediante l'utilizzo di un pannello NGS di 78 geni causativi di errori congeniti del metabolismo (30 soggetti) e di Sanger di *PAH* (5 soggetti). Tutte le combinazioni di varianti sono state analizzate mediante il database BioPKUdb.

RISULTATI: Mutazioni bialleliche sono state rilevate nell'88% dei casi; i restanti sono risultati portatori eterozigoti. La delezione in frame c.115_117delTTC è risultata "novel". Il 51% (N=18) delle varianti rilevate è presente in BioPKUdb: tra queste 11 sono associate a fenotipo PKU e 7 a HPA. La responsività a BH4 delle combinazioni di varianti è del 50%.

DISCUSSIONE: L'approccio NGS permette una diagnosi genetica rapida; l'utilizzo di BioPKUdb e l'incremento dei dati in esso riportati rende più agevole la comprensione del dato genetico identificato e indirizza il clinico ad un rapido e corretto approccio terapeutico nei pazienti con PKU/HPA.

(11)

Efficacia della tele-riabilitazione tramite l'utilizzo di games in un paziente con malattia di pompe late-onset

Bon M¹, Bizzarini E², Pinzini C³, Verriello L⁴, Scarpa M¹, Sechi A¹

¹Centro di Coord Reg Malattie Rare ASUFC, Udine, Italy, ²SOC MFR Medicina Riabilitativa ASUFC, Udine, Italy, ³Corso di Laurea in Fisioterapia UNIUD, Udine, Italy, ⁴SOC di Neurologia ASUFC, Udine, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Nella Malattia di Pompe-late onset (MPLO), l'esercizio fisico costante è molto importante per migliorare/mantenere la funzionalità motoria residua, tuttavia si scontra con elevato tasso di abbandono per noia e frustrazione. In questo studio abbiamo testato su un paziente affetto da MPLO l'utilizzo di Reability[®] Neuro, un dispositivo medico per la tele-riabilitazione mediante l'utilizzo dei games, con possibilità di controllo da remoto.

METODI / PAZIENTI:

Un paziente di 40 anni neodiagnosticato per MPLO ha utilizzato Reability[®] Neuro, per 6 settimane prima di cominciare la terapia enzimatica sostitutiva, effettuando sessioni da 30 min 3 volte /settimana; 12 giochi riabilitativi sono stati scelti secondo le caratteristiche cliniche del paziente, suddivisi in 4 esercizi per gli arti superiori, 3 per gli arti inferiori e 5 per tronco e arti inferiori. Le valutazioni sono state effettuate al basale t(0) e dopo 6 settimane di allenamento t(1), includenti 6 Minutes Walking Test (6MWT) su tapis roulant e il questionario Fatigue Severity Score (FSS)

RISULTATI:

6 MWT: miglioramento da t(0) a t(1) con aumento della velocità auto-selezionata (da 0,55 m/sec a 0,77 m/sec), considerevole aumento della distanza percorsa (da 1980 metri a 2772). Diminuzione della frequenza cardiaca media (da 110 a 104 bpm), indice di una migliore tolleranza all'esercizio. FSS: miglioramento da t(0) a t(1) di tutti 8 gli items. Non sono stati osservati aumento di CPK o dolori muscolari. Rilevati elevata compliance e gradimento da parte del paziente.

DISCUSSIONE:

Nonostante lo studio sia stato condotto su un solo paziente, i risultati sembrano indicare che Reability[®] Neuro potrebbe essere uno strumento utile per i pazienti affetti da MPLO per eseguire esercizi a casa, utilizzando sessioni di gioco personalizzate, sotto supervisione clinica. Il vantaggio rispetto ai sistemi tradizionali è quello di aumentare la compliance e la motivazione del paziente.

(12)

Un anno di screening neonatale (SN) della atrofia muscolare spinale (SMA) e delle immunodeficienze combinate gravi (SCID) in Liguria

Tappino B¹, Aloï C¹, Salina A¹, Lanza F¹, Di Duca M², Cassanello M¹, Bertoni S¹, Pedemonte M⁴, Brolatti N⁴, Bruno C⁴, Volpi S⁵, Traverso M⁶, Zara F², Maghnie M³

¹LABSIEM Clin Ped IRCCS Gaslini, Genova, Italy, ²Gen Med IRCCS Gaslini, Genova, Italy, ³Clin Ped e End IRCCS Gaslini, Genova, Italy, ⁴Cen di Miol Trasl e Speri IRCCS Gaslini, Genova, Italy, ⁵Cen mal autoin e immunodef IRCCS Gaslini, Genova, Italy, ⁶Neuro Ped e Mal Musc IRCCS Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Scopo dello SN è la diagnosi precoce di un ampio spettro di malattie rare potenzialmente letali ma trattabili. La SMA è una malattia neurodegenerativa (1/7000) caratterizzata da degenerazione dei motoneuroni del midollo spinale e atrofia muscolare. Delezioni bi-alleleliche dell'esone 7 o 7-8 di *SMN1* sono causative del 95% dei casi. La terapia genica è disponibile. Le SCID sono un gruppo di immunodeficienze primitive mendeliane con un grave deficit del sistema immunitario sia cellulare che umorale. Infezioni opportunistiche nei primi 3 mesi, qualora non trattate, possono essere fatali entro il primo anno vita. Sviluppare un protocollo per screening neonatale genetico per SMA/SCID, valutare l'incidenza delle patologie nella Regione Liguria, calcolare i valori di riferimento e i cut-off nella popolazione neonatale sana.

METODI / PAZIENTI: Il DNA, estratto da Dried Blood Spot, è stato amplificato mediante RT-PCR multiplex per rilevare la delezione dell'esone 7-8 di *SMN1* (SMA) e per quantificare TREC e KREC (SCID). I dissensi sono stati 7 (0,082%). La conferma genetica è stata effettuata mediante MLPA (SMA) e NGS (SCID).

RISULTATI: Da settembre 2021 abbiamo effettuato il test di SN a circa 8500 neonati e rilevato: 1 caso di presunta SCID con bassi livelli di TREC (conferma genetica in corso); 1 caso di SMA-1 diagnosticato a 13 giorni di vita mediante MLPA e sottoposto a terapia genica in 25esima giornata e 1 caso di SMA-0 con sintomi clinici già alla nascita e deceduto in quinta 5° giornata di vita.

DISCUSSIONE: Questo è il primo programma di screening combinato per SMA-SCID in Italia. Il test combinato permette la diagnosi precoce di neonati affetti da SMA e SCID ma spesso asintomatici massimizzando gli esiti della terapia e migliorando significativamente la loro qualità di vita. Questi dati rafforzano il processo di inclusione della SMA nel pannello di screening neonatale obbligatorio recentemente approvato a livello nazionale.

(13)

Screening neonatale per la leucodistrofia metacromatica - Una panoramica degli studi in corso e proposti

Bruni S¹, Gelb M², Oliva P³, Chanson C¹, Kasper D³

¹Orchard Therapeutics, London, United Kingdom, ²Università di Washington, Seattle, United States,

³ARCHIMED Life Science, Vienna, Austria

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La leucodistrofia metacromatica (MLD) è una rara malattia da accumulo lisosomiale causata dal deficit di arilsulfatasi A (ARSA) che porta ad accumulo di sulfatidi e grave disfunzione motoria e cognitiva. La progressione è solitamente rapida e grave con impatto significativo sulla qualità di vita. Nel 2020 la Commissione europea ha approvato atidarsagene autotemcel, terapia genica *ex vivo*, per il trattamento delle forme pre-sintomatiche tardo infantile e giovanile precoce e giovanile precoce sintomatica. Il trattamento tempestivo migliora i risultati clinici, ma la diagnosi è impegnativa; lo screening neonatale (NBS) garantirebbe una diagnosi precoce.

METODI/PAZIENTI: È in fase di test un algoritmo NBS su goccia di sangue essiccato che utilizza una strategia a due livelli: i sulfatidi sono dapprima quantificati per rilevare livelli elevati ed escludere le pseudodeficienze; come second tier test viene proposta l'attività enzimatica ARSA; uno screening positivo è confermato con test genetici. Sono in corso diversi progetti pilota di screening prospettici in Europa e un programma multiplex che include MLD negli Stati Uniti. Tutti gli studi utilizzano il metodo della cromatografia liquida-spettrometria di massa per rilevare elevati livelli di C16:0 e altri sulfatidi.

RISULTATI: Uno studio retrospettivo negli US ha esaminato 27.000 bambini (2 positivi allo screening; i test genetici hanno confermato 1 diagnosi di MLD e 1 eterozigote). Un programma prospettico attivo in Germania ha screenato 50.000 bambini tra ottobre 2021 e agosto 2022 (4 casi di ARSA eterozigoti).

DISCUSSIONE: Gli algoritmi NBS in questi due studi hanno dimostrato di essere sensibili e specifici per rilevare MLD. Inoltre, la crescente generazione di prove con questi studi globali dimostra che l'approccio è adatto per lo screening su larga scala. L'NBS per MLD consente una diagnosi pre-sintomatica e un intervento tempestivo che è fondamentale per risultati ottimali del trattamento.

(14)

La composizione corporea negli adolescenti affetti da PKU: al di là della massa grassa

Tummolo A¹, Carella R¹, Paterno G¹, Bartolomeo N², Giotta M², Dicintio A¹, De Giovanni D¹, Fischetto R¹
¹Mal Metab e Gen, Osp Ped Giovanni XXIII, Bari, Italy, ²Dip Interdisc Med, Univ di Bari, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Sono scarse le evidenze scientifiche sull'impatto che l'elevato intake proteico giornaliero, ??tipico della dietoterapia della fenilchetonuria (PKU) e l'uso dei sostituti proteici determinano sulla composizione corporea, in particolare negli adolescenti, più inclini alle trasgressioni dietetiche.

METODI / PAZIENTI: In questo studio osservazionale trasversale, pazienti affetti da PKU sono stati osservati durante l'età prepuberale (p) o postpuberale (P), valutando la composizione corporea e la qualità ossea e correlando questi parametri con la compliance dietetica e i tipi di sostituti proteici. I dati antropometrici e dietetici sono stati valutati insieme all'analisi dell'impedenza bioelettrica, all'ultrasonografia e agli aminoacidi a catena ramificata (BCAA).

RISULTATI: Sono stati valutati 36 pazienti (16 maschi, 17 p, 19 P, età media $\pm$ SD 11,4 $\pm$ 3,9 anni). Nel gruppo P è stato osservato un BMI più elevato (p: 0,018) rispetto al gruppo p. La BIA ha rilevato un aumento significativo dell'acqua corporea totale e della massa muscolare (MM) nei soggetti P complianti (p: 0,001) o non complianti alla dieta (p: 0,001), in questi ultimi a livelli superiori rispetto alla popolazione generale. Il contenuto di MM risultava correlato all'aumento dell'assunzione di Phe (r = 0,63; p < 0,001). Nel sottogruppo di cinque pazienti che assumevano miscele aminoacidiche e glicomacropetidi, i valori di BCAA tendevano ad essere inferiori rispetto a quelli che assumevano solo le miscele, con tendenza significativa per la valina.

DISCUSSIONE: Sotto la spinta ormonale puberale, la MM può aumentare in misura superiore rispetto alla massa grassa, soprattutto in caso di scarsa compliance dietetica, questo può associarsi a successivo aumento dell'adipogenesi. Il mantenimento entro la normalità dei parametri di composizione corporea, sia della massa grassa che muscolare, nonché dei livelli di BCAA, può ridurre il rischio di sovrappeso in età adulta.

(15)

Una giornata dedicata allo sport: la PKU Day 2022

Carella R¹, Paterno G¹, De Ruvo G¹, Furioso F¹, De Giovanni D¹, Dicintio A¹, Melpignano L², Tummolo A¹
¹Mal Metab e Gen, Osp Ped Giovanni XXIII, Bari, Italy, ²Dir Med Presidio Osp Giov XXIII, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Sono i noti i benefici dell'attività sportiva regolare in soggetti affetti da malattie croniche. Negli ultimi tempi, si comincia ad incoraggiare la pratica sportiva anche in pazienti affetti da patologie genetiche che fino a qualche anno fa erano considerate un limite allo sport. Nella fenilchetonuria (PKU), lo sport è un elemento ancora poco valutato in termini di benefici sul controllo dei livelli di fenilalanina (Phe) e miglioramento della qualità di vita.

METODI / PAZIENTI: Per il PKU Day del 2022, abbiamo deciso di organizzare una giornata completamente dedicata allo sport: "PKU DAY 2022: a Sport Experience". L'evento è stato organizzato il 25 giugno presso il parco dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bari. L'obiettivo della giornata è stato quello di svolgere con i nostri pazienti attività sportiva all'aperto, sotto la guida di istruttori esperti, e di effettuare una video-intervista sull'idea di sport e sulla sua relazione con la malattia. Tre associazioni sportive: calcio, arti marziali e difesa personale hanno accettato l'invito. I pazienti con età superiore ai 4 anni, seguiti presso il nostro centro perché affetti da PKU, sono stati inviati a partecipare all'evento.

RISULTATI: Un totale di 32 partecipanti di età compresa tra 4 e 36 anni, suddivisi in tre squadre, hanno partecipato a turno alle attività organizzate da ognuna delle associazioni, ciascuna della durata di 30 minuti. Dalle video-interviste è emerso che praticare sport permette di essere parte di un gruppo, di dimenticare una "condizione particolare" e di sentirsi più uguali agli altri. Tutti i partecipanti sono stati simbolicamente premiati con una medaglia al termine dell'evento.

DISCUSSIONE: L'attività sportiva, importantissima per migliorare la salute e la qualità della vita di tutti, va fortemente incoraggiata anche nel paziente PKU in cui può essere considerata un supporto per la malattia e uno strumento efficace di aggregazione sociale.

(16)

Potenziale effetto dei miRNA sull'espressione della proteina basica della mielina durante lo sviluppo cerebrale nei topi PKU

Bregalda A¹, Carducci C², Viscomi M^{3,4}, Menotta M¹, Biancucci F¹, Pierige' F¹, Biagiotti S¹, Pascucci T^{5,6}, Leuzzi V⁷, Magnani M^{1,8}, Rossi L^{1,8}

¹Dip Scienze Biomol, Univ di Urbino, Urbino, Italy, ²Dip Med Sperimentale, Univ La Sapienza, Roma, Italy, ³Dip Scienze della Vita, Univ Catt S.C., Roma, Italy, ⁴Fondaz Polic Univ, IRCCS, Roma, Italy, ⁵Fondaz S. Lucia, IRCCS, Roma, Italy, ⁶Dip Psicologia, Univ La Sapienza, Roma, Italy, ⁷Dip Neurosc Umane, Univ La Sapienza, Roma, Italy, ⁸EryDel SpA, Bresso, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

I pazienti con fenilchetonuria (PKU) non trattati e i modelli animali PKU mostrano ipomielinizzazione nel sistema nervoso centrale, alterazioni della sostanza bianca e una minore espressione della proteina basica della mielina (MBP). Nel presente lavoro, è stato condotto uno studio longitudinale preclinico sull'espressione della MBP in diverse fasi dello sviluppo neurologico del topo PKU (ENU2), analizzandone sia il proteoma cerebrale che la potenziale attività dei microRNA (miRNA) sulla neurogenesi e sulla corretta espressione della MBP.

METODI / PAZIENTI:

La MBP e la relativa espressione del suo mRNA sul cervello di topi WT ed ENU2 sono state analizzate durante lo sviluppo post-natale fino all'età adulta (da 14 a 360 PND). Successivamente, è stato eseguito un *miRNA profiling* su cervelli di topi ENU2 di 60 PND, esaminando i dati di *target prediction* dei miRNA tramite analisi proteomica su topi ENU2 di 60 e 360 PND.

RISULTATI:

I livelli della MBP nei topi ENU2 fino a 60 PND sono risultati inferiori rispetto ai topi WT, seguiti poi da una normalizzazione a 270 e 360 PND. L'espressione dell'mRNA della MBP è rimasta inalterata per tutto il periodo, mentre è stata rilevata una progressiva diminuzione delle concentrazioni in circolo di L-Phe da 14 a 180 PND. L'analisi di miRNA microarray ha identificato il miR-218-1-3p ed il miR-1231-3p come i miRNA più promettenti poiché i livelli dei loro target predetti, rispettivamente MAG e CNTNAP2 (proteine indirettamente coinvolte nella sintesi della MBP), sono risultati più bassi rispetto ai WT. Inoltre, l'espressione dei due miRNA candidati ha presentato una tendenza opposta a quella osservata per la MBP (e dei rispettivi target) durante lo sviluppo.

DISCUSSIONE:

I risultati attuali forniscono un nuovo dato neuropatologico, importante per la comprensione della fisiopatologia della PKU nelle diverse età, sottolineando anche il possibile ruolo dei miRNA durante le prime fasi dello sviluppo cerebrale.

(17)

Screening Neonatale dell'Adrenoleucodistrofia X-Linked: prima esperienza italiana.

Alberti L¹, Lucchi S¹, Cappelletti L¹, Pratiffi E¹, Fazzone S¹, Meta A¹, Benedetti E¹, Perrone Donnorso M¹, Spaccini L³, Ferrario M⁵, Verduci E⁵, Iascone M², Cannella L¹, Bonaventura E⁴, Cereda C¹, Tonduti D⁴
¹LRRSN Osp. dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italy, ²Lab.Gen.Med. Osp. Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy, ³Gen.Med. Osp. dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italy, ⁴Neur.Ped. Osp. dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italy, ⁵Ped. Osp. dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND L'adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD) è causata da varianti nel gene *ABCD1* codificante un trasportatore degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA), appartenente alla superfamiglia ATP-binding cassette. La proteina interviene nel trasporto dei VLCFA dal citosol ai perossisomi dove vengono degradati. I maschi affetti possono presentare insufficienza surrenalica, la forma cerebrale della X-ALD o adrenomieloneuropatia (AMN). Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è in grado di bloccare la progressione della forma cerebrale, ma non i danni che si sono già verificati, da qui l'urgenza di diagnosi precoce.

METODI/ PAZIENTI Grazie a un progetto pilota triennale dal settembre 2021 i bambini nati in Lombardia con E.G.>37 settimane hanno la possibilità di essere sottoposti allo screening neonatale anche per questa rara patologia genetica. Abbiamo utilizzato una strategia a due livelli: il test di primo livello viene eseguito con spettrometria di massa/massa, che quantifica le lisofosfatidilcoline a catena molto lunga (LPC) su goccia di sangue essiccato. Per aumentare la specificità e ridurre i falsi positivi, è stato sviluppato un test di secondo livello in cromatografia liquida: viene valutata la quantità di LPC C26:0 e LPC C24:0 sullo stesso campione usato per il test di primo livello.

RISULTATI Nei primi 10 mesi hanno aderito allo studio 36 su 56 punti nascita per un totale di 24155 neonati esaminati di cui 12393 maschi e 11761 femmine. Sono stati selezionati 5 soggetti positivi allo screening e di questi, 3 maschi e una femmina, sono stati identificati come portatori di una mutazione nel gene *ABCD1*.

DISCUSSIONE L'incidenza della patologia nella nostra regione è sovrapponibile a quella riscontrata in letteratura da altri studi. X-ALD è una patologia che possiede tutti i requisiti per essere inserita anche in Italianel pannello dello screening neonatale esteso con modalità che potranno essere chiarite al termine del nostro studio pilota.

(18)

L'importanza dell'acido metilmalonico nelle forme lievi di deficit congenito di cobalamina C nello screening neonatale

Nardecchia F¹, Giovanneillo T², Santagata S², Tolve M¹, Angeloni A¹, Leuzzi V¹, Carducci C¹

¹Sapienza Universita' di Roma, Roma, Italy, ²AOU Policlinico Umberto I, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit congenito di cobalamina C (CbLC) è il più frequente disturbo congenito del metabolismo intracellulare della CbL. Una diagnosi precoce è resa possibile dallo SNE. Sebbene con una bassa specificità, la propionilcarnitina (C3) è il marcatore primario di diversi disordini del metabolismo del propionato. Per aumentare il valore predittivo positivo, si usano i rapporti C3/C2, C3/C0 and C3/Met e viene misurato l'acido metilmalonico (MMA) come STT. Riportiamo tre pazienti CblC con persistente elevazione di MMA nonostante la normalizzazione di C3 e dei suoi rapporti.

METODI/PAZIENTI: Sono stati raccolti i dati di SNE a partire dal 2010 ottenuti usando il sistema MS/MS XEVO/TQD (Waters, MA, USA) ed il kit MS/MS derivatizzato Neogram (Perkin Elmer, USA). I valori cut-off per C3, C3/C2, C3/C0, C3/Met erano rispettivamente 4.38 µmol/L, 0.13, 0.14, 0.22.

RISULTATI: Nove neonati su 308964 erano affetti da CblC. Di questi, tre presentavano al controllo (tra 8 e 20 giorni di vita) normale C3 e rapporti, mentre MMA rimaneva elevato (tra 3,1 e 7,6 µmol/L; cut-off 1 µmol/L). L'analisi molecolare confermava la diagnosi di CblC. I pazienti hanno ricevuto supplementazione esclusiva con OHcobalamina con normalizzazione dell'omocisteina plasmatica e di MMA urinario. Il fratello maggiore di una neonata affetta, non aveva avuto accesso allo SNE, ha ricevuto la diagnosi di CblC all'età di 4 anni con normali valori di C3. Tutti i pazienti hanno al momento uno sviluppo nella norma.

DISCUSSIONE: La diagnosi ed il trattamento precoce dei pazienti con CblC attraverso lo SNE ha consentito il miglioramento della prognosi della forma precoce della malattia, senza però riuscire a prevenire tutti i sintomi; mentre è particolarmente vantaggioso nelle forme tardive. I dati di questo lavoro sottolineano la difficoltà di una corretta diagnosi allo SNE, delle forme lievi, che traggono maggior vantaggio da una diagnosi precoce e rispondono ad un trattamento semplificato.

(19)

Wash-out preconcezionale della fenilalanina e terapia dietetica gestazionale nella PKU - l'esperienza di Torino

Giorda S¹, Porta F¹, Spada M¹

¹AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: nelle donne con fenilchetonuria (PKU), l'ottimizzazione del compenso metabolico durante la gravidanza è essenziale per la prevenzione di fetopatie. Oltre il 20% delle gravide con PKU presenta scarso compenso metabolico nelle prime 12 settimane di gestazione. Riportiamo i risultati del nostro approccio metabolico alla gestione della PKU in gravidanza.

METODI / PAZIENTI: 1) sensibilizzazione precoce e costante sulla necessità di ottimizzare il compenso metabolico mesi prima di eventuali gravidanze; 2) wash-out preconcezionale della Phe (i.e. frutta e verdura libera, temporanea sospensione dell'assunzione di alimenti contenenti proteine naturali, assunzione di alimenti ipoproteici associata a integrazione con miscele prive di Phe secondo il fabbisogno proteico individuale); 3) ripresa della dietoterapia e ottimizzazione del compenso metabolico pre-concezionale; 4) dietoterapia gestazionale. Nelle ultime 3 fasi è stato attuato monitoraggio della Phe su spot 3 volte/settimana.

RISULTATI: 16 donne affette da PKU (9 classica, 7 mild) hanno portato a termine 18 gravidanze. In fase pre-concezionale, tutte le donne con PKU erano a dieta libera (Phe: 850+/-150 umol/l). 16/18 gravidanze (88%) sono state pianificate come da indicazione clinica, con adesione al protocollo sin dalla fase pre-concezionale. Il wash-out ha consentito normalizzazione della Phe (140+/-20 umol/l) in 10 +/-3 giorni. Il compenso metabolico gestazionale è stato ottimale (Phe 252+/-50 umol/l). 2/18 (12%) gravidanze non erano state programmate (Phe 750+/-122 umol/l a 10+/-2 settimane). Il wash-out alla diagnosi ha corretto l'iperfenilalaninemia in 10+/-2 giorni, con successiva ottimizzazione del compenso (Phe 180+/-51 umol/l). Tutti i neonati erano sani.

DISCUSSIONE: il wash-out della Phe consente la rapida correzione della iperfenilalaninemia anche in età adulta, facilitando l'ottimizzazione del compenso metabolico nella PKU sia in fase preconcezionale che durante la gravidanza.

(20)

Sindrome delle gambe senza riposo nel difetto di DNAJC12: efficacia della terapia con dopamino-agonisti

Porta F¹, Neirotti A¹, Spada M¹

¹AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: la sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è caratterizzata da sensazione spiacevole, talora dolorosa, generalmente localizzata agli arti inferiori e alleviata dal movimento. La sintomatologia clinica è tipicamente notturna e responsiva alla terapia con dopamino-agonisti, suggerendo una patogenesi correlata ai circuiti dopaminergici. Il difetto di DNAJC12 causa iperfenilalaninemia ereditaria associata a difetto neurotrasmettitoriale (i.e. difetto combinato di fenilalanina, tirosina e triptofano idrossilasi) e presenta sintomatologia polimorfica, mai finora associata a RLS.

METODI / PAZIENTI: riportiamo l'occorrenza di RLS in 2 pazienti con difetto di DNAJC12 diagnosticato in età adulta (genotipi V27Wfs*14/V27Wfs*14 e c.79-2A>G/c.595T>C).

RISULTATI: l'esordio clinico del difetto di DNAJC12 nelle 2 pazienti è stato rispettivamente a 32 e 20 anni e caratterizzato da parkinsonismo, iperprolattinemia e, nel secondo caso, galattorrea. Dopo la diagnosi, la terapia combinata con L-dopa (3-4 mg/kg/die) associata a inibitori del catabolismo (carbidopa, entacapone e selegilina) e OH-triptofano (2 mg/kg/die) consentiva progressivo beneficio clinico e parziale correzione dell'iperprolattinemia periferica. Successivamente, tuttavia, entrambe le pazienti riportavano il progressivo sviluppo di sintomatologia notturna compatibile con RLS. L'implementazione della terapia con pramipexolo a basso dosaggio (0,0018 mg/kg/die) consentiva non solo la correzione e prevenzione della RLS, ma anche l'ulteriore miglioramento della sintomatologia motoria e dell'iperprolattinemia periferica.

DISCUSSIONE: la RLS rappresenta una possibile manifestazione clinica del difetto di DNAJC12 in età adulta. Come in altri difetti ereditari del metabolismo neurotrasmettitoriale dopaminergico, l'utilizzo di dopamino-agonisti può migliorare la prognosi clinica anche nel difetto di DNAJC12.

(21)

I falsi positivi dello screening neonatale esteso evidenziano condizioni materne sia carenziali che patologiche ereditarie

Lucchi S¹, Alberti L¹, Cappelletti L¹, Saielli L¹, Pratiffi E¹, Fazzone S¹, Meta A¹, Benedetti E¹, Cannella L¹, Perrone Donnorso M⁶, Gasperini S², Furlan F³, Banderali G⁴, Verduci E⁵, Cereda C¹

¹LRRSN, Osp dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italy, ²Unit Ped Patol Rare, Osp S. Gerardo, Monza, Italy, ³U Ped Alta Int Cura Osp Magg Policlinico, Milano, Italy, ⁴Dip Ped ASST S. Paolo e Carlo, Milano, Italy,

⁵Unit Ped Osp dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italy, ⁶LABSIEM IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo screening neonatale esteso (SNE) è stato introdotto in Lombardia nel 2016 con lo scopo di identificare, entro i primi giorni di vita, le malattie metaboliche ereditarie (MME) previste dal DM Salute 13.10.2016.

METODI / PAZIENTI: Un totale di 381.228 neonati sono stati esaminati dal 2016 al 2020 con la spettrometria di massa tandem (MS/MS) su campione di sangue essiccato su carta (DBS). I risultati sono stati analizzati utilizzando il Tool informatico della Mayo Clinic Region 4 Storck Collaborative Project e la sua versione aggiornata Collaborative Laboratory Integrated Reports. Per ridurre i falsi positivi è stato introdotto, ove possibile, l'uso di test di secondo livello (2TT) eseguiti sullo stesso DBS avvalendosi della cromatografia liquida-MS/MS.

RISULTATI: Sono stati identificati 185 casi di deficit di vitamina B12 materna da 334 neonati selezionati allo SNE per sospetta metilmalonico/propionico aciduria, difetti della rimetilazione. I neonati in questione presentavano elevata concentrazione di propionilcarnitina o ridotta concentrazione di metionina e sono stati indagati con i 2TT per acido metilmalonico ed omocisteina. Sono state identificate 5 CUD materne e 40 casi di condizioni carenziali nutrizionali materne da 71 neonati selezionati allo SNE per sospetto CUD. Da 65 neonati per cui lo SNE aveva un sospetto di aciduria organica associata ad incremento di C5OH/C4DC sono risultate 6 3-MCC materne e 1 MCADD materna.

DISCUSSIONE: Valutando le MME neonatali è emerso che il 55% delle mamme di neonati che risultano falsi positivi allo SNE presentano deficit nutrizionali mentre il 9% delle mamme hanno patologie metaboliche ereditarie.

(22)

Alterazione del profilo sfingolipidico come fattore di rischio per la neurodegenerazione progressiva nella LCHADD.

Tucci S¹

¹Klinikumsapotheke, Uniklinik Freiburg, Freiburg, Germany

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit della 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHADD) e la proteina trifunzionale mitocondriale (MTPD) appartengono a un gruppo di malattie metaboliche ereditarie che coinvolgono la degradazione degli acidi grassi a catena lunga. Nonostante la rapida identificazione allo screening neonatale e l'inizio della terapia, entrambe le patologie sono caratterizzate dallo sviluppo di sintomi neurodegenerativi di tipo progressivo. Queste manifestazioni cliniche sono state attribuite originariamente, all'accumulo delle idrossi-acilcarnitine tossiche e al deficit energetico come conseguenza del difetto della β -ossidazione.

METODI / PAZIENTI: I miei recenti studi hanno dimostrato che i fibroblasti prelevati da pazienti con LCHADD sono caratterizzati da un'alterazione dei lipidi complessi che sembra essere specifica della malattia.

RISULTATI: Gli acidi grassi a catena lunga non metabolizzati portano al rimodellamento di diverse classi lipidiche, comprese le cardiolipine mitocondriali e gli sfingolipidi. L'alterazione dei lipidi di membrana, diversi dalle semplici acilcarnitine, rappresenta un nuovo aspetto da tenere in considerazione nello sviluppo della malattia.

DISCUSSIONE: Profili lipidici aberranti sono già stati associati nel passato ad altre malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson, il morbo di Alzheimer, la sclerosi laterale amiotrofica e la retinopatia. Tuttavia, la fisiopatologia alla base dello sviluppo dei sintomi neuropatici progressivi nella LCHADD e MTPD non è stata ancora completamente identificata. In questo lavoro propongo un meccanismo patologico alternativo che include l'interazione di diversi fattori che, agendo in concerto, contribuiscono a questo fenotipo clinico specifico per la LCHADD e MTPD.

(23)

Rischio di sovra- e sotto-stima del fenotipo nella PKU non classica: importanza dello studio della tolleranza e della diagnostica molecolare

Porta F¹, Spada M¹

¹AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: la conoscenza del fenotipo metabolico nella fenilchetonuria (PKU) è essenziale per la corretta calibrazione della dietoterapia. Le attuali linee guida propongono 1) una classificazione fenotipica basata sul livello di fenilalanina (Phe) ematica "pre-trattamento" (PKU classica >1200 umol/l; PKU mild 600-1200 umol/l; non-PKU HPA 120-600 umol/l) e 2) inizio del trattamento se Phe>360 umol/l. La sottostima o la sovrastima del fenotipo metabolico nella PKU possono generare rispettivamente "undertreatment" o "overtreatment".

METODI / PAZIENTI: in 148 pazienti con PKU "non classica" caratterizzati anche dal punto di vista molecolare (i.e. non coesistenza di 2 mutazioni deleterie), è stata valutata la predittività della Phe "pre-trattamento" sul reale fenotipo metabolico assegnato in base a 1) tolleranza dietetica alla Phe e 2) genotipo (i.e. essendo una singola mutazione benigna sufficiente a definire il fenotipo non-PKU HPA).

RISULTATI: dei 49 pazienti con tolleranza e genotipo compatibile con PKU mild (2 mutazioni mild o 1 mutazione deleteria e 1 mutazione mild), 23 (47%) presentavano Phe pre-trattamento non predittiva del fenotipo reale: in particolare, 9 (18%) presentavano Phe>1200 umol/l e 14 (28%) Phe< 600 umol/l. Tra i 99 pazienti con tolleranza e genotipo compatibile con non-PKU HPA (almeno una mutazione benigna), 9 (9%) presentavano Phe>360 umol/l.

DISCUSSIONE: l'utilizzo della Phe pre-trattamento come unico parametro per la definizione del fenotipo metabolico (o della necessità di trattamento) nella PKU è gravato da rischio di under- e over-treatment in una percentuale non trascurabile di pazienti. Lo studio della tolleranza dietetica alla Phe e l'analisi molecolare sono essenziali per la fenotipizzazione dei pazienti e quindi per l'ottimizzazione della terapia a lungo termine.

(24)

GMP in pazienti affetti da PKU: studio pilota sugli effetti sul microbiota intestinale e profilo di sicurezza

Verduci E¹, Montanari C¹, Ceccarani C², Zuvadelli J³, Ottaviano E⁴, Dei Cas M⁴, Banderali G³, Borghi E⁴, Zuccotti G¹

¹Osp. V. Buzzi, Univ. Studi di Milano, Milano, Italy, ²Ist Tecn Biomediche, Cons Naz di Ricerca, Segrate, Italy, ³Osp. San Paolo, Univ. Studi di Milano, Milano, Italy, ⁴Dip Scienze Salute, Univ Studi di Milano, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Il glicomacropetide (GMP) è una fonte proteica naturale alternativa utilizzata nella dieta della fenilchetonuria (PKU). In modelli animali è stato osservato un effetto prebiotico per batteri benefici del microbiota intestinale. Lo scopo dello studio è stato valutare i possibili effetti sulla comunità microbica intestinale in pazienti affetti da PKU dopo 6 mesi di supplementazione, insieme al suo impatto clinico e biochimico.

METODI:

Criteri di inclusione: diagnosi di PKU allo screening neonatale, età ≥ 6 anni, livelli medi di fenilalanina (Phe) in range per età. Criteri di esclusione: patologie croniche, recente terapia con antibiotici, biotici, o assunzione di GMP. A T0 e a T1 (dopo 6 mesi di GMP) sono stati valutati: antropometria, composizione corporea, diario alimentare dei 3 giorni (indice e carico glicemico, apporti dietetici) esami ematochimici e microbiota intestinale tramite sequenziamento 16S rRNA.

RISULTATI:

9 pazienti con PKU sono stati inclusi (età: 7-38 anni). Non sono stati osservati cambiamenti significativi nella composizione del microbiota a T1, sia come alfa che beta diversità, ma è stato riscontrato un aumento significativo di *Agathobacter* spp ($p = 0.008$) e, in misura minore di *Subdoligranulum*, entrambi ceppi butirratoproductori. Non ci sono state differenze significative nei parametri antropometrici, nutrizionali e nei valori di Phe plasmatica. I valori di Phe sono risultati negativamente correlati all'aumento di *Agathobacter*, in seguito alla somministrazione di GMP. È stato riscontrato un aumento significativo di vitamina D ($p=0.027$) e riduzione di fosfatasi alcalina ($p=0.027$).

DISCUSSIONE:

Il GMP rappresenta una valida alternativa nutrizionale nei pazienti con PKU: appare sicuro da un punto di vista microbiologico, non inducendo disbiosi, e sembra avere un effetto prebiotico su ceppi butirratoproductori. Inoltre è sicuro da un punto di vista clinico, metabolico e sembra avere un ruolo benefico sul metabolismo calcio-fosforo.

(25)

Generazione di progenitori neuronali umani derivati da iPSC per lo studio della Gangliosidosi GM1

TONIN R¹, FEO F¹, FALLIANO S¹, CACIOTTI A¹, RINALDI M¹, CALAMAI M³, BANI D⁴, TESCO G⁵, VALLIER L⁶, GUERRINI R^{1,2}, MORRONE A^{1,2}

¹Lab Bio Mol Mal Neuromet, AOU Meyer, Fir, Firenze, Italy, ²Dip Neurofarba, UNIFI Firenze, Firenze, Italy, ³LENS, Unifi, CNR-INO, Firenze, Italy, ⁴Dip Med Sper e Clinic, UNIFI, Firenze, Italy, ⁵Alzheimer's Dis Res Lab, Tufts Univ, Boston, USA, United States, ⁶Wellcome Medical Res, Stem Cells, Cambridge, United Kingdom

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La gangliosidosi GM1 (GM1) è una malattia neurodegenerativa ereditaria causata da mutazioni a carico del gene lisosomiale *GLB1* che codifica l'enzima β -galattosidasi (β -gal). Un'attività β -gal assente o ridotta determina l'accumulo del ganglioside GM1 nei tessuti, in particolare nel sistema nervoso centrale, con conseguente neurodegenerazione.

METODI: Coltura primaria di fibroblasti, riprogrammazione in Cellule Staminali Pluripotenti Indotte (iPSCs) e differenziamento in Progenitori Neuronali (GM1-NPc) di un paziente affetto da GM1 Gangliosidosi di tipo I e del suo controllo isogenico (NPC rev) ottenuto mediante genome editing (CRISPR-CAS9).

RISULTATI: I GM1-NPc hanno ricreato, *in vitro*, il fenotipo biochimico e molecolare della Gangliosidosi GM1. E' stata valutata l'assenza di attività β -gal ed il conseguente accumulo del ganglioside Gm1 a livello neuronale ed il suo ruolo critico nella patogenesi della malattia. La valutazione e la comparazione degli effetti fisiopatologici nei GM1-NPc è stata effettuata mediante comparazione con la linea NPC rev ed una linea derivata da un controllo sano. E' stata testata l'azione dell'inibitore specifico del substrato butyl-deoxynojirimycin (NB-DNJ), che ha potentemente alleviato i fenotipi correlati alla malattia nei GM1-NPC. E' stata valutata, inoltre, l'efficacia dei chaperoni molecolari sull'attività enzimatica dell'NPC rev e del controllo sano.

DISCUSSIONE: I GM1-NPC sono un prezioso modello cellulare di gangliosidosi GM1 e risultano essere essenziali per gli studi di correlazione genotipo-fenotipo delle varianti individuate, soprattutto per quelle di dubbia interpretazione. I GM1-NPc offrono un contributo fondamentale per lo sviluppo, lo screening e la validazione di nuovi farmaci per la cura o il trattamento della Gangliosidosi GM1.

Ringraziamenti e Fondi: AMMeC ONLUS; LysoLate (DD 15397/2018)

(26)

Targeted-resequencing NGS nella diagnostica assistenziale di laboratorio degli errori congeniti del metabolismo: sette anni di esperienza

Ferri L¹, Cavicchi C¹, Caciotti A¹, Tonin R¹, Falliano S¹, Marin F¹, Paoli A¹, Rinaldi M¹, Guerrini R^{1,2}, Morrone A^{1,2}

¹Lab Bio Mol Mal Neuromet, AOU Meyer, Firenze, Italy, ²Dip Neurofarba, UNIFI, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: l'analisi genetica degli errori congeniti del metabolismo (ECM) è fondamentale per la conferma diagnostica, la consulenza genetica familiare, la terapia e la diagnosi prenatale.

METODI: targeted-resequencing NGS di ~500 geni nucleari organizzati in oltre 40 pannelli clinici custom mediante Nextera DNA Flex Library Preparation e sequenziamento Paired-End 150 bp su piattaforma MiSeq (Illumina).

RISULTATI: da gennaio 2016 ad oggi abbiamo analizzato oltre 1300 probandi: 55% con sospetto clinico/biochimico post-natale; 45% positività allo SNE. ~700 probandi sono risultati positivi, pertanto la resa diagnostica complessiva è risultata del 52%, ma variabile in base al pannello: dal 100% per iperfenilalaninemie o per cistinuria, a < 20% per CDG senza alterazione della sialotransferrina sierica. Nel 27% dei probandi analizzati sono state riscontrate varianti nuove. La metodica utilizzata ha potenziato il test genetico introducendo l'analisi di CNV (Copy Number Variants) che ha rilevato delezioni di singolo esone o multiesoniche nel 2% dei probandi. La consulenza genetica familiare ha consentito lo screening di mutazione nota in ~1000 familiari a rischio e la diagnosi genetica prenatale in 8 gravidanze. Oltre il 60% delle diagnosi effettuate erano correlate a geni che non analizzavamo in Sanger in epoca pre-NGS. Dal 2018 partecipiamo al controllo di qualità EMQN DNA Sequencing-NGS(vGermline).

DISCUSSIONE: l'NGS targeted-resequencing ha cambiato l'approccio al lavoro nel laboratorio di conferma molecolare di ECM. Consente di espandere il numero di condizioni cliniche diagnosticabili. Potenzia l'efficienza diagnostica permettendo di eseguire il sequenziamento genico e l'analisi di CNV per tutti i geni analizzati e in un unico test. Migliora l'offerta assistenziale permettendo di effettuare diagnosi differenziale e di rivalutare e chiudere anche "vecchi" casi irrisolti. Ringraziamenti: AMMeC (Associazione Malattie Metaboliche Congenite Onlus).

(27)

Caratterizzazione di una nuova variante intronica profonda associata a splicing aberrante del gene *GALT*

Rinaldi M¹, Ferri L¹, Tubili F³, La Marca G⁴, Feo F¹, Falliano S¹, Guerrini R^{1,2,3,4}, Morrone A^{1,2}

¹Lab Bio Mol Mal Neuromet, AOU Meyer, Firenze, Italy, ²Dip Neurofarba, UNIFI, Firenze, Italy, ³Mal Met e Musc Ered, AOU Meyer, Firenze, Italy, ⁴Lab Screen Neonat, Chim Clin e Farm, AOU, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: la galattosemia è un errore congenito del metabolismo causato dal deficit di uno degli enzimi della via di Leloir che convertono il galattosio in glucosio.

PAZIENTI: neonata con galattosio totale allo screening neonatale (SNE) di 27,2 mg/dl (normale < 10), attività GALT 1,8U/gHb (normale >4,4), risultata eterozigote per una sola variante di *GALT* al sequenziamento Sanger (presso altro laboratorio). Attività GALT normale nei genitori.

METODI: targeted-resequencing NGS dei geni *GALT*, *GALK1* e *GALE* con Nextera DNA Flex Library Preparation Kit e sequenziamento Paired-End 150 bp su piattaforma MiSeq (Illumina). Sequenziamento Sanger del gene *GALM*.

RISULTATI: l'analisi eseguita ha confermato nella probanda l'eterozigosi per la variante patogenetica nota di *GALT* c.855G>T p.(Lys285Asn) ereditata dal padre e ha identificato in eterozigosi la nuova variante intronica profonda di *GALT* c.508-26C>G, ereditata invece dalla madre. Abbiamo quindi analizzato la trascrizione del gene *GALT* sul trio familiare. Tutte le reazioni di PCR su cDNA comprendenti gli esoni 5 e 6 producevano un extra-amplicone solo nella probanda e nella madre che al sequenziamento risultava essere un trascritto aberrante con 67bp inattese tra gli esoni 5 e 6 e corrispondenti a parte dell'introne 5 di *GALT*. Tale inserzione causa frameshift con codone di terminazione prematuro p.(Ile170Glyfs25*) e contiene il nucleotide mutato nella posizione c.508-26C>G.

DISCUSSIONE: la nuova variante intronica profonda c.508-26C>G p.(Ile170Glyfs25*) causa alterazione dello splicing del gene *GALT* ed elevati livelli di galattosio allo SNE se allo stato di eterozigosi composta con un'altra variante patogenetica di *GALT*. Ulteriori analisi saranno necessarie per valutare l'impatto clinico di questa nuova variante sul regime dietetico della paziente e sulla progressione della malattia.

Ringraziamenti: AMMeC (Associazione Malattie Metaboliche Congenite ONLUS).

(28)

Expert Opinion sulle lacune nella conoscenza del deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) in Italia: risultati di una consensus Delphi

Fecarotta S¹, Barbato A³, Bisconti A¹⁷, Burlina A⁴, Cappellini M¹⁶, Carubbi F¹⁵, Concolino D⁵, Deodato F⁶, Di Rocco M⁷, Dionisi-Vici C⁶, Donati M⁸, Fiumara A⁹, Giona F¹⁰, Giuffrida G¹¹, Manna R¹², Pession A¹³, Scopinaro A¹⁸, Scarpa M², Spada M¹⁴

¹Dip Materno-Infantile - AOU Federico II, Napoli, Italy, ²Centro Malattie Rare, Osp Universitario, Udine, Italy, ³Dip Clin Med e Chir, AOU Federico II, Napoli, Italy, ⁴Dip Mal Metabol Ereditarie, AOU Padova, Padova, Italy, ⁵Dip Pediatria, Univ Magna Graecia, Catanzaro, Italy, ⁶Dip Metab, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy, ⁷Unita Malattie Rare, Ist Gaslini, Genova, Italy, ⁸Unita Metab e Neuromusc, AOU Meyer, Firenze, Italy, ⁹CRR-MET, Università di Catania, Catania, Italy, ¹⁰Dip Med Traslaz e Prec, Univ La Sapienza, Roma, Italy, ¹¹Dip Ematol e Trap, AOU Pol San Marco, Catania, Italy, ¹²Ist Med Int, Fond IRCCS Pol Gemelli, Roma, Italy, ¹³Unita Ped, IRCCS AOU di Bologna, Bologna, Italy, ¹⁴Dip Ped, AOU Citta Salute e Scienza, Torino, Italy, ¹⁵Dip Biomed-Metab-Neurosc, UNIMORE, Modena, Italy, ¹⁶Centro Mal Rare, Fond IRCCS Ca Granda, Milano, Italy, ¹⁷Associazione Italiana Niemann Pick Onlus, Lanzo Torinese, Italy, ¹⁸UNIAMO FIMR, Roma, Italy

IINTRODUZIONE/BACKGROUND: il deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) è una malattia da accumulo lisosomiale ultrarara, progressiva e spesso fatale. Per fornire utili indicazioni su ASMD, è stata condotta un'indagine con metodo Delphi focalizzata su 5 aree: i)caratteristiche dei pazienti e della malattia ii)bisogni non soddisfatti e qualità di vita iii)difficoltà diagnostiche iv)aspetti correlati al trattamento e v)percorso assistenziale.

METODI/PAZIENTI: il panel votante era composto da esperti di ASMD (medici, rappresentanti dei pazienti e payors con esperienza nelle malattie rare). Nella fase preliminare sono stati esaminati i risultati di una revisione critica ed identificate le aree di discussione. Nelle 2 fasi successive sono emerse le affermazioni conclusive che sono state riportate con i relativi livelli di consenso.

RISULTATI: la maggioranza (67%-99% di consenso) o l'accordo (100% di consenso) tra gli esperti è stato raggiunto nei primi 2 turni per tutti gli aspetti esaminati. C'è stato accordo del 100% con l'affermazione che il 40% dei pazienti vivi affetti da ASMD sono in età pediatrica e il 60% sono adulti e che di questi, alla diagnosi, il 70% è affetto da ASMD viscerale cronica e il 25% da ASMD neuroviscerale cronica. Nel secondo turno si è raggiunto l'accordo del 100% nel dichiarare che in Italia il rapporto tra malattia di Gaucher e ASMD è di 10:1. I principali bisogni non soddisfatti sono il ritardo nella diagnosi, la scarsa conoscenza della malattia e la mancanza di trattamenti efficaci. Inoltre, si è raggiunto un accordo del 95% in merito all'affermazione che "è necessario attrarre l'interesse di pediatri, epatologi/gastroenterologi, neuropsichiatri infantili, medici di base, internisti ed ematologi" per ridurre il ritardo diagnostico.

DISCUSSIONE: questa consensus può aiutare a colmare le lacune nella conoscenza di ASMD e fornire chiare indicazioni per migliorare la gestione clinica del paziente e della malattia.

(29)

Vaccinazione anti-covid19 nei pazienti con disordini metabolici ereditari

De Giovanni D¹, DICINTIO A¹, PATERNO G¹, CARELLA R¹, MELPIGNANO L², Tummolo A¹

¹Div Metab Dis, Osp Ped Giov XXIII, Bari, Italy, ²Dir Medica Osp Ped Giov XXIII, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La vaccinazione anti-Covid-19 ha avuto un impatto significativo sulla diffusione dell'infezione da COVID-19 riducendone l'incidenza e la mortalità in diversi paesi. Tuttavia, esitazione e dubbi permangono ed i dati sulla sicurezza e l'efficacia della vaccinazione in pazienti affetti da malattie metaboliche ereditarie (IMD) sono carenti.

METODI / PAZIENTI:Abbiamo condotto uno studio trasversale, attraverso un sondaggio telefonico, indagando il tasso di vaccinazione Covid-19, l'incidenza e il tipo di effetti avversi, le ragioni del rifiuto del vaccino e gli effetti sulla malattia di base in una coorte di pazienti IMD seguiti presso il nostro centro.

RISULTATI:Sono stati inclusi 174 pazienti, età media 23,4 anni, il 61% affetto da alterato metabolismo della fenilalanina (PKU/HPA). Al 98% è stato somministrato un vaccino a base di mRNA, il 65% ha ricevuto il vaccino presso l'ospedale di riferimento. Centodiciotto su 163 pazienti (72%) hanno riferito eventi avversi al vaccino: 99 dopo la prima dose (60%), 123 dopo la seconda (81%), 52 dopo entrambe le dosi (34%). Il tasso più elevato di eventi avversi dopo la prima dose si è verificato in pazienti affetti da disordini del metabolismo degli aminoacidi diversi da PKU/HPA (88%), sebbene non sia mai stata segnalata la necessità di ricorrere al consulto medico. Per la seconda dose, il gruppo PKU/HPA ha riportato il più alto tasso di eventi avversi (89%), con necessità di trattamento nel 21% dei casi. Non segnalati effetti sulla malattia sottostante, né scompenso acuto dopo il vaccino. Il 6% non ha effettuato la vaccinazione perché considerata rischiosa.

DISCUSSIONE:Tra i pazienti IMD, gli eventi avversi sono risultati paragonabili a quelli della popolazione generale, in assenza di effetti sulla malattia di base. Il contatto diretto con l'équipe medica specialistica, ha dimostrato assicurare i pazienti e contrastare efficacemente le esitazioni nell'effettuare la vaccinazione.

(30)

Presentazione clinica e storia naturale del deficit di *DNAJC12*: identificazione di una nuova famiglia con protratto follow-up

Ricciardi G¹, Manti F¹, Tolve M², Artiola C², Carbone M³, Carducci C², Carducci C², Leuzzi V¹

¹Dip Neuroscienze Umane, Univ La Sapienza, Roma, Italy, ²Dip Med Sperimentale, Univ La Sapienza, Roma, Italy, ³UOS Mal Metab e Rare, AORN Santobono, Napoli, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di *DNAJC12* è un raro disturbo di sintesi delle amine biogene caratterizzato da iperfenilalaninemia, disturbi del neurosviluppo (DN) nella prima infanzia e, in alcuni casi, parkinsonismo-distonia in età adulta. Riportiamo la storia naturale della malattia in tre nuovi soggetti diagnosticati in età adulta.

METODI/PAZIENTI: 3 fratelli su una fratria di 7 sono giunti alla nostra osservazione con diagnosi di iperfenilalaninemia e storia clinica non compatibile con PKU da deficit di PAH. E' stato condotto uno studio clinico focalizzato su sintomi neurologici (UPDRS), psichiatrici, funzioni cognitive (WAIS-IV, BRIEF, TMT, Fluenze verbali, Figura di Rey, Corsi), adattive (Vineland-II) e studio genetico finalizzato alla diagnosi eziologica.

RISULTATI: DN e disturbi del comportamento venivano segnalati all'esordio (3-7 anni). Alla nostra prima osservazione (45-53 anni) si rilevava parkinsonismo-distonia in due pazienti (UPDRS-III=40,44) e tremore posturale e d'azione (UPDRS-III=30) nel terzo. Disabilità intellettiva (range QI=54-40), disturbi psichiatrici, difficoltà attentive, di memoria visuo-spaziale e semantiche sono stati osservati in tutti. Lo studio genetico del pathway del BH4 e disintesi delle amine biogene identificava una nuova variante in *DNAJC12* (p.[Phe56Serfs*13];[Phe56Serfs*13]). I valori ematici della Phe alla diagnosi erano < 360 µmol/L (range 204-352). Veniva prescritta terapia con sapropterina e selegilina; i pazienti 1 e 2 assumevano in aggiunta L-dopa/carbidopa. È stato osservato un significativo miglioramento delle funzioni motorie e adattive e, nel paziente 1, anche di quelle cognitive.

DISCUSSIONE: Il fenotipo clinico e la storia naturale del deficit di *DNAJC12* non sono ben noti (< 30 casi in letteratura). I sintomi di presentazione sono molto variabili, con un precoce DN e un successivo disturbo del movimento (distonia e/o parkinsonismo). Una diagnosi precoce e trattamento specifico sembrerebbero prevenire la disabilità neurologica osservata.

(31)

Effetto a lungo termine di pegunigalsidase alfa: studio multicentrico di estensione in adulti con malattia di Fabry

Rocco R¹, Atta M², Hughes D³, Gonzalez D⁴, Maegawa G⁵, Bernat J⁶, Holida M⁶, Giraldo P⁷, Chertkoff R⁸, Alon S⁸, Brill Almon E⁸, Goker-Alpan O⁹

¹Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy, ²Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, United States, ³Royal Free London NHS Foundation Trust, London, United Kingdom, ⁴Inst Priv de Hemat e Invest Clin, Asuncion, Paraguay, ⁵University of Florida, Gainesville, United States, ⁶University of Iowa Health Care, Iowa City, United States, ⁷Hospital de Dia Quiron, Zaragoza, Spain, ⁸Protalix Biotherapeutics, Carmiel, Israel, ⁹Lysos and Rare Dis Res and Treat Cent, Fairfax, United States

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La malattia di Fabry (FD) è una malattia rara da accumulo lisosomiale X-linked causata dalla carenza dell'enzima α -galattosidasi A (α -Gal-A) che porta all'accumulo di globotriaosilfosfingosina (lyso-Gb3) fino all'insufficienza d'organo terminale. Pegunigalsidase alfa (PA) è una nuova ERT PEGilata in fase di sviluppo per FD. Studi precedenti hanno riportato maggiore biodisponibilità ed effetti favorevoli fino a 12 mesi. L'obiettivo dello studio è stato di studiare sicurezza, tollerabilità ed efficacia di PA a lungo termine in pazienti (pz) adulti con FD

METODI/PAZIENTI: I pz con FD (naïve all'ERT o non in ERT nei 6 mesi prima dell'arruolamento) che hanno completato i 2 studi di fase 1/2 sono stati arruolati in uno studio di estensione in aperto (NCT01981720) e hanno ricevuto PA 1,0 mg/kg e.v. a settimane alterne per un massimo di 72 mesi

RISULTATI: Dei 15 pz arruolati, 10 (6 maschi; 4 femmine) hanno completato lo studio. L'età media (range 17-54 anni) era 32 anni. La maggioranza (97,5%) degli eventi avversi emergenti durante il trattamento (TEAE) sono stati lievi-moderati. 3 pz hanno manifestato 4 eventi avversi gravi non correlati al trattamento. Si è verificato un evento di morte non cardiaco-correlata in un pz per un'esacerbazione cronica di un disturbo polmonare ostruttivo, non correlata al trattamento. 4 pz sono risultati transitoriamente positivi per IgG anti-PA, 1 pz è risultato positivo al mese 48 fino a fine studio. Al mese 60, si è osservata una riduzione continua del lyso-Gb3 plasmatico (variazione media [SE] vs basale di 68,4 [25,0] ng/mL); funzione renale (slope media eGFR [SE] di -1,6 [0,8] ml/min/1,73 m²/anno) e cardiaca sono rimaste relativamente stabili

DISCUSSIONE: Questa è la prima valutazione della somministrazione a lungo termine di PA. I risultati sono coerenti con i risultati favorevoli di studi precedenti e suggeriscono che il trattamento a lungo termine con PA può fornire benefici continui nei pz con FD

(32)

Il ruolo degli miRNA e il profilo delle oxilipine in VLCADD nella risposta sesso-specifica al trattamento con MCT

Tucci S¹, Cutignano A², Piscitelli F²

¹Klinikumsapotheke, Uniklinik Freiburg, Freiburg, Germany, ²Institute of Biomolecular Chemistry, CNR, Pozzuoli, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit della VLCAD è il disturbo più diffuso della β -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga. La raccomandazione terapeutica prevede l'utilizzo di trigliceridi a catena media (MCT). I miei studi sui fibroblasti di topi VLCAD^{-/-} hanno dimostrato che l'incubazione con ottanoato, uno dei componenti MCT, induce effetti collaterali diversi in base al sesso dei topi. Recentemente è stato proposto un coinvolgimento dei microRNA (miRNA) nella regolazione dei processi metabolici. L'obiettivo di questo studio è analizzare l'espressione degli miRNA nei topi wildtype (WT) e VLCAD^{-/-} in condizioni basali e verificare se e come il trattamento MCT può indurre delle alterazioni con conseguenze sulla regolazione metabolica.

METODI: L'espressione degli miRNA ottenuta mediante microarray è stata analizzata in fibroblasti di topi WT e VLCAD^{-/-} di entrambi i sessi. Questi dati sono stati corroborati dall'analisi di specifiche molecole bioattive come oxilipine ed endocannabinoidi mediante spettrometria di massa in grado di modulare la risposta infiammatoria e il metabolismo energetico.

RISULTATI: L'analisi dei miRNA dimostra una notevole differenza di espressione in base al sesso e genotipo dei fibroblasti analizzati. L'incubazione con ottanoato induce cambiamenti rilevanti nell'espressione di alcuni miRNA specifici che modulano la risposta immunitaria e la biosintesi di prostaglandine ed endocannabinoidi. Inoltre, la diversa concentrazione di questi metaboliti riflette la risposta sesso-specifica dei topi VLCAD^{-/-} al trattamento con MCT.

DISCUSSIONE: I nostri dati dimostrano che nonostante la VLCAD sia una malattia monogenetica, gli effetti collaterali del trattamento con MCT nei topi dipendono in prima linea da fattori genetici quali l'espressione di specifici miRNA e come questi influenzano la biosintesi e attività di metaboliti bioattivi. Tuttavia, non è chiaro se questi effetti occorrono con la stessa entità anche su pazienti.

(33)

Casistica dei richiami allo Screening Neonatale Esteso per ipertirosinemia in Campania: il caso dell'Hawkinsinuria

Verde A¹, Rossi A¹, Fecarotta S¹, Barretta F^{2, 3}, Uomo F², Albano L³, Crisci D³, Gallo G³, Vallone F³, Ruoppolo M^{2, 3}, Frisso G^{2, 3}, Parenti G¹

¹Dip Sci Med Trasl, Univ Federico II, Napoli, Italy, ²Dip Med Molec Bio Med, Univ Federico II, Napoli, Italy, ³CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo scopo di questo studio è riportare i dati relativi allo Screening Neonatale Esteso per l'aumento di tirosina in Campania negli anni 2019-2021. **METODI/PAZIENTI:** sono stati consultati retrospettivamente i dati dei rapporti tecnici 2019-2021 della Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e Screening Neonatale e dei pazienti per i quali era concluso il work-up diagnostico. Il sequenziamento Sanger del gene *HPD* e/o un pannello genico basato sul sequenziamento di nuova generazione comprendente 5 geni (*FAH*, *HGD*, *HPD*, *GSTZ1*, *TAT*) sono stati utilizzati per la conferma diagnostica. **RISULTATI:** 19 su 133.935 nati vivi sono stati riferiti al nostro Centro Clinico per aumento di tirosina (F/M: 4/1; età media: 21 + 13 giorni; range tirosina 156-458 umol/L v.n. 15-145). Il succinilacetone era assente in tutti. 12 hanno mostrato varianti nel gene *HPD*, di cui 11 sono stati riclassificati come affetti da Hawkinsinuria (57%) e 1 come eterozigote per tirosinemia di tipo III (5%); dei rimanenti, 5 hanno mostrato ipertirosinemia transitoria benigna (26%), 1 è risultato eterozigote per tirosinemia tipo I (5%), 1 (5%) ha concluso l'iter diagnostico presso altro Ospedale. 9 pazienti con Hawkinsinuria sono risultati asintomatici, 1 ha presentato ittero e acidosi metabolica nel periodo neonatale, 1 è deceduto per squilibrio elettrolitico durante un'infezione intercorrente. I neonati con Hawkinsinuria hanno iniziato terapia protettiva a base di vitamina C fino all'anno di vita. Nessuno ha necessitato di dietoterapia. **DISCUSSIONE:** L'Hawkinsinuria non è inserita tra i 38 errori congeniti del metabolismo sottoposti a screening obbligatorio. Nella nostra serie, l'Hawkinsinuria è risultata prevalente (57%) tra i neonati riferiti per aumento di tirosina. Essendo disponibile un intervento terapeutico per questo disturbo potenzialmente dannoso, andrebbe valutata con ulteriori dati l'inclusione dell'Hawkinsinuria tra le malattie soggette a screening obbligatorio.

(34)

Impatto dello stile di vita e delle abitudini alimentari materne durante la gravidanza sul profilo metabolico del neonato

Rossi C^{1,4}, Cicalini I^{1,2}, Pieragostino D^{1,2}, Valentinuzzi S^{1,3}, Zucchelli M^{1,2}, Tommolini M¹, Moffa S³, De Bellis D^{1,5}, Federici L^{1,2}, Bucci I^{1,5}, Stupia L^{1,4}, De Laurenzi V^{1,2}, Del Boccio P^{1,3}

¹Centro Studi e Tecnologie Avanzate CAST, Chieti, Italy, ²DTIMO Univ G. d Annunzio, Chieti, Italy, ³Dip di Farmacia Univ G d Annunzio, Chieti, Italy, ⁴DiSPuTer Univ G d Annunzio, Chieti, Italy, ⁵DMSI Univ G d Annunzio, Chieti, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo screening neonatale esteso è un programma preventivo che consente l'identificazione precoce di oltre 40 malattie endocrino-metaboliche congenite mediante la valutazione di un profilo metabolico da analisi di campioni di spot di sangue secco DBS raccolti dal tallone del neonato entro 48-72 ore dalla nascita. La determinazione di molteplici metaboliti mediante analisi ad iniezione di flusso in spettrometria di massa tandem (FIA-MS/MS) può anche evidenziare alterazioni metaboliche derivanti da fattori esterni, come la nutrizione materna.

METODI / PAZIENTI: Nel presente studio, abbiamo preparato un questionario per indagare sulle abitudini di 109 donne durante la gravidanza. I risultati ottenuti dall'indagine sono stati correlati con i dati metabolici forniti dal laboratorio di screening neonatale della regione Abruzzo. Sono stati presi in considerazione parametri quali fumo, attività fisica, assunzione di sale iodato, farmaci e integratori. L'elaborazione dei numerosi dati è stata effettuata mediante metodi statistici di analisi multivariata e univariata, che hanno permesso di evidenziare come le abitudini materne, alimentari e di altro genere, possano influenzare il pattern metabolico oggetto di screening neonatale, portando ad una potenziale alterazione dei livelli metabolici.

RISULTATI: I risultati ottenuti hanno dimostrato come l'attività fisica, l'assunzione di sale iodato e il fumo possano avere un'influenza sui livelli di glutammina e glutammato, carnitina libera, e alcune acilcarnitine insature.

DISCUSSIONE: Lo studio condotto ha evidenziato come la conoscenza dell'alimentazione e dello stile di vita materni durante la gravidanza possa aiutare ad evitare interpretazioni errate del profilo metabolico neonatale, prevenendo possibili risultati falsi positivi o falsi negativi al test di screening neonatale e riducendo anche lo stress non necessario per i neonati e i loro genitori, limitando inoltre i costi per il sistema sanitario.

(35)

Acidemia metilmalonica (MMA), acidemia propionica (PA) e deficit di cblC: profili metabolomici untargeted a confronto

Sidorina A¹, Catesini G¹, Rizzo C¹, Olivieri G¹, Dionisi Vici C¹

¹UOC Mal Met, Osp Ped Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La MMA, la PA e la cblC condividono un difetto nel metabolismo degli aminoacidi mentre la sola cblC è anche coinvolta nel processo della rimetilazione. Pur presentando numerose analogie nel profilo dei biomarcatori, il fenotipo clinico è diverso ed eterogeneo. Abbiamo utilizzato un approccio metabolomico untargeted per indagare le differenze biochimiche e le correlazioni con i processi fisiopatologici caratteristici di ciascuna malattia.

METODI / PAZIENTI:

Lo studio è stato condotto su urine di 21 pazienti (7MMA, 7PA, 7cblC) in trattamento. L'analisi untargeted è stata effettuata tramite UHPLC-HRMS (Orbitrap) ad alta risoluzione. Per l'identificazione delle differenti classi di molecole, ogni campione è stato acquisito mediante cromatografia a fase inversa C18 e interazione idrofila (HILIC) in doppia polarità. Per ogni patologia sono state identificate attraverso analisi statistica ($p < 0.05$; $\log_2FC > |1|$) le features discriminanti poi utilizzate per l'analisi di arricchimento dei pathways metabolici.

RISULTATI:

L'elaborazione statistica comparativa ha mostrato profili metabolomici marcatamente differenti fra MMA, PA e cblC, evidenziando specie molecolari caratteristiche per ogni malattia (530 MMA, 450 PA e 1700 cblC). I pathways maggiormente alterati sono quelli collegati al metabolismo degli aminoacidi e di peptidi a loro collegati (MMA, PA, cblC), al ciclo di Krebs (MMA, PA, cblC), e alla transulfurazione dell'omocisteina (cblC). Nella cblC è stato inoltre rilevato un aumento di composti solfatati appartenenti a varie classi chimiche e di ormoni steroidei appartenenti al gruppo degli androgeni.

DISCUSSIONE:

L'analisi metabolomica untargeted ha evidenziato significative differenze fra le malattie oggetto dello studio: MMA e PA sono risultate più simili fra loro mentre la cblC presenta, oltre alle alterazioni solfo-correlate, aumento di ormoni androgeni, potenzialmente collegabili alla disfunzione visiva caratteristica della malattia.

(36)

2nd tier test multiplex e rapido per le malattie metaboliche ereditarie applicabile allo screening neonatale esteso

Perrone Donnorso M¹, Cassanello M², Alberti L³, Lucchi S³, Schiaffino M C², Mascagni A¹, Vannini P¹, Benedetti E³, Pratiffi E³, Meta A³, Antonelli L³, Cereda C³, Maghnie M¹

¹UNIGE DINOGMI - LABSIEM, IRCCS G.GASLINI, Genova, Italy, ²LABSIEM, UOC Clin. Ped. IRCCS G.GASLINI, Genova, Italy, ³LRRSN, Osp dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo SNE è d'obbligo in Italia per 49 Malattie Metaboliche Ereditarie (MME) e prevede la misura di biomarcatori di I livello e in alcuni casi l'esecuzione di test più specifici (2nd tier test o 2TT), per migliorare il valore predittivo positivo (PPV). Presentiamo un metodo analitico UHPLC-ESI-MS/MS per l'analisi 2TT multiplex di 41 marcatori (Ac.Organici, Acilglicine, Acilcarnitine, Aminoacidi) per la diagnosi rapida di 35 MME del pannello di legge.

METODI / PAZIENTI: La metodica prevede una singola estrazione senza derivatizzazione adatta a tutti gli analiti, da un solo DBS di 3.2mm di diametro, 15' di cromatografia con eluizione a gradiente e l'acquisizione in modalità MRM con ionizzazione positiva o negativa. La quantificazione è eseguita con il metodo di diluizione pseudo isotopica. I valori di riferimento sono stati calcolati su 5.000 DBS neonatali e nel 2021 su 69.403 campioni sottoposti a SNE, il 2TT è stato applicato a 1.881 DBS risultati positivi al test di I livello.

RISULTATI: solo 93/1.881 campioni hanno mostrato alterazioni biochimiche target di cui 65 poi confermate da dati biochimici e molecolari, producendo una specificità del 99,9%, una sensibilità del 100% e un aumento del PPV dal 2,76% al 55,9%. L'analisi retrospettiva di 50 DBS di neonati con diagnosi di MME ha evidenziato una specificità e sensibilità del 100%. Per ogni analita sono stati calcolati CV% intra-day/inter-day, LOD, LOQ e gli intervalli di linearità. L'analisi di controlli di qualità esterni (ERNDIM, CDC, SIMMESN) e home-made confermano la robustezza del test.

DISCUSSIONE: Il metodo 2TT multiplex risulta altamente performante nel definire simultaneamente il rischio biochimico di numerose MME, nella loro diagnosi differenziale, nel ridurre l'indice di richiamo e lo stress familiare. Riduce il TAT analitico, è poco costoso nell'applicazione routinaria, semplifica i flussi di lavoro ed è adattabile alle esigenze dei singoli centri screening.

(37)

Disturbi oro-gastro-intestinali e modalità di assunzione delle miscele aminoacidiche nella pku: il punto di vista dei pazienti

Carella R¹, Paterno G¹, Skublewska A¹, Dicintio A¹, Fischetto R¹, De Giovanni D¹, Tummolo A¹

¹UO malat metaboliche osp Giovanni XXIII, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Nel trattamento della fenilchetonuria (PKU) l'uso di miscele aminoacidiche prive di fenilalanina (L-AAs) è necessario per raggiungere il fabbisogno proteico. Tuttavia, l'assunzione degli L-AAs è spesso complicata da problematiche di compliance e/o avviene in maniera differente dalla prescrizione. Inoltre, le alte dosi di aminoacidi liberi potrebbero associarsi a disturbi oro-gastro-intestinali. Il nostro studio ha l'obiettivo di evidenziare le modalità di assunzione degli L-AA e la prevalenza di disturbi oro-gastro-intestinali in pazienti PKU indietoterapia. **METODI/PAZIENTI:** tra Ottobre 2021 ed Aprile 2022, pazienti di età maggiore di 12 anni, afferiti al nostro ambulatorio per la PKU, sono stati sottoposti ad un questionario composto da 29 domande distinte in 4 items: modalità e tempistica di assunzione delle miscele, problemi di discomfort orale, sintomi gastro-intestinali, effetti sull'attività quotidiana e/o necessità di ricorrere a farmaci. Trentasei pazienti (17F), età mediana di 28.5 anni (12- 44 anni), 86% affetti da PKU classica, sono stati inclusi nello studio. **RISULTATI:** Dei 36 pazienti inclusi, il 92% riferiva assunzione regolare di L-AAs, che venivano assunte 2 volte al giorno nel 51% dei casi, preferenzialmente a colazione e con lo spuntino di metà pomeriggio. Tra i sintomi di discomfort orale, il 56% dei pazienti riferiva sapore sgradevole della bocca, bocca secca (28%) e presenza di patina giallastra sulla lingua (22%). Sette pazienti (19%) accusavano epigastralgia, 6 (17%) sapore acido in bocca (> 3 vv/sett). Flatulenza è stata riferita da 7 pazienti (19%). Tali sintomi hanno richiesto assunzione di farmaci nel 20% dei casi. **DISCUSSIONE:** Nella maggior parte dei casi, le miscele non sono state assunte con le modalità e nel numero di dosi previsto. Tra i disturbi oro-gastro-intestinali, quelli da discomfort orale sono stati più frequentemente riferiti dai nostri pazienti, che ricorrono in alcuni casi, all'uso regolare dei farmaci.

(38)

Approccio multiomico per evidenziare profili biomolecolari tipici della malattia da accumulo di esteri del colesterolo

Pieragostino D¹, Valentinuzzi S¹, Cicalini I¹, Cufaro M¹, Rossi C¹, Zucchelli M¹, Bucci I¹, Federici L¹, De Laurenzi V¹, Del Boccio P¹

¹Centro Screening Abruzzo, Univ. Chieti, Chieti, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo spot di sangue secco (DBS) sta diventando sempre più utile da un punto di vista diagnostico. Già ampiamente usato per lo screening neonatale il DBS può rappresentare una fonte importante di informazioni se analizzato attraverso approcci di proteomica e metabolomica untargeted per lo studio dei profili biomolecolari. La caratterizzazione omica del DBS può aprire nuove strade alla comprensione molecolare di malattie rare attualmente associate a scarse conoscenze e trattamenti limitati, come i disturbi da accumulo lisosomiale (LSD).

METODI: In questo lavoro, campioni DBS di un paziente con malattia da accumulo di esteri del colesterolo (CESD) e un controllo sano (HC) sono stati sottoposti ad analisi di proteomica shot-gun e, in parallelo, ad analisi di metabolomica untargeted attraverso un approccio omico integrato. Le analisi sono state eseguite mediante UHPLC-Orbitrap-MS in data-dependent acquisition (DDA) rivelando più di 3000 composti tra cui 65 metaboliti differenziali tra CESD e HC, nonché una specifica modulazione dell'espressione proteica nella CESD. I dati sono stati integrati mediante il tool bioinformatico Ingenuity Pathways Analysis (IPA) al fine di ricostruire le implicazioni funzionali dei pathways molecolari evidenziati ed il loro possibile coinvolgimento nella malattia.

DISCUSSIONE: I risultati messi in luce dall'analisi bioinformatica hanno evidenziato la modulazione del metabolismo degli steroidi, degli sfingolipidi e degli acidi grassi nel CESD. L'analisi funzionale ha predetto un'impronta molecolare volta all'ipertensione, evidenziando marcatori di aterosclerosi e insulino-resistenza. Infine, l'analisi omica integrata da DBS rappresenta uno strumento efficace per la scoperta di biomarcatori nella caratterizzazione dell'LSD, aiutando a comprendere i meccanismi molecolari sottesi all'espressione fenotipica sfruttabili da un punto di vista diagnostico, prognostico e per nuovi approcci terapeutici.

(39)

Acidurie Organiche (AO): Esperienza del Centro di Screening Neonatale delle Malattie Endocrino-Metaboliche della Regione Emilia-Romagna

Ortolano R¹, Candela E³, Righetti F¹, Baronio F¹, Di Natale V¹, Assirelli V³, Biasucci G², Cassio A¹, Pession A¹

¹UO Pediatria, IRCCS AOU di Bologna, BOLOGNA, Italy, ²UO Pediatria e Neonat., Univ Di Parma, Piacenza, Italy, ³Scuola di Spec di Ped, Univ di Bologna, BOLOGNA, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Le AO sono Malattie Metaboliche caratterizzate dall'accumulo di acidi carbossilici, possono essere identificate mediante screening neonatale esteso (SNE), ma possono esordire prima di tale esito. La terapia è tanto più efficace quanto più precoce è la diagnosi/inizio trattamento. In Emilia-Romagna lo SNE viene eseguito dal 2011. **METODI/PAZIENTI:** Studio retrospettivo, monocentrico. Abbiamo raccolto i dati biochimici, genetici e clinici della coorte di pazienti con acidemia metilmalonica (MMA), propionica (PA), isovalerica (IVA), glutarica (GA1), CblC deficit, identificati mediante SNE da marzo 2011 a dicembre 2021. **RISULTATI:** identificate 14 AO su 350607 screenati (1/25043): 1 MUT0, 1 MUT-, 1 ACSF3 deficit, 6 CblC deficit, 1 PA, 1 IVA, 3 GA1. 13/14 casi hanno ricevuto la conferma diagnostica in tempi rapidi grazie agli acidi organici urinari e alla genetica. **DISCUSSIONE:** 9/14 (64%) AO sono MMA (incidenza complessiva 1/42956). L'incidenza delle MMA in Italia in epoca pre-SNE è di 1/61755. L'applicazione del 2tier-test per la MMA consente di ridurre il tasso dei falsi positivi e dei falsi negativi (con C3 < al *cut-off*). 2/14 pazienti (MUT0, PA) sono esorditi prima dell'esito dello SNE (importanza del prelievo dello spot a 48 h di vita). Il riscontro di un IVA *mild* rispecchia un'insidia dello SNE (eccessiva medicalizzazione). 3/3 casi GA1 presentavano anomalie cerebrali precoci (1/3 in prenatale), lo SNE per la GA1 ha un importante ruolo sull'*outcome* neurologico. La conferma diagnostica è stata ritardata solo nel deficit di ACSF3 perché non ancora disponibile pannello NGS e i dati biochimici iniziali non erano suggestivi del difetto combinato. L'importante ruolo dello SNE come prevenzione secondaria delle AO è ampiamente consolidato. La costante evoluzione delle metodiche diagnostiche (spettrometria di massa tandem/genetica medica) consente una diagnosi precoce sempre più sensibile e specifica ed anche un trattamento tempestivo ed efficace.

(40)

Nuovi biomarcatori di stress ossidativo in pazienti con malattia perossisomiale

Gragnaniello V¹, Gueraldi D¹, Puma A¹, Commone A¹, Cazzorla C¹, Massa P¹, Loro C¹, Burlina A², Burlina A¹

¹Mal Metaboliche Ereditarie, Univ Padova, Padova, Italy, ²Neurologia, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: I perossisomi sono organelli multifunzionali coinvolti nel metabolismo lipidico e del perossido di idrogeno. Un'alterata funzione perossisomiale si associa solitamente a un grave danno neurologico, come avviene nei difetti della biogenesi dei perossisomi (PEX) e nell'adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD). Lo stress ossidativo e la neuroinfiammazione hanno un importante ruolo patogenetico nel danno neurologico, soprattutto nei pazienti X-ALD. Diversi biomarcatori di stress ossidativo e infiammazione sono stati studiati nel plasma di questi, ma ad oggi pochi studi hanno identificato biomarcatori di stress intracellulare per un utilizzo clinico.

METODI/PAZIENTI:La nostra popolazione è composta da 6 controlli sani, 3 pazienti PEX e 5 X-ALD (età 3-20 anni), diagnosticati in base al profilo biochimico (VLCFA) e molecolare. Per studiare lo stress cellulare, abbiamo analizzato la via delle MAPK (mitogen-activated protein kinase), in particolare l'espressione di P-p38, P-ERK and P-JNK tramite western blot su lisato di linfociti periferici.

RISULTATI:Nei pazienti con malattia perossisomiale, l'espressione delle MAPK è risultata circa doppia rispetto ai controlli. In particolare, l'espressione di P-p38 è risultata 2.46 ($\pm$ 1.18) volte maggiore dei controlli (1.95 $\pm$ 0.68 in pazienti X-ALD, 3.30 $\pm$ 1.51 in pazienti PEX); l'espressione di P-JNK è risultata 4,18 ($\pm$ 3,79) volte maggiore dei controlli (2,90 $\pm$ 1 in pazienti X-ALD, 7,38 $\pm$ 7,33 volte in pazienti PEX); l'espressione di P-ERK è risultata 2.09 ($\pm$ 2,94) volte maggiore dei controlli (2,53 $\pm$ 3,75 in pazienti X-ALD, 1,35 $\pm$ 0,89 in pazienti PEX).

DISCUSSIONE:I nostri risultati confermano la presenza di stress ossidativo nei pazienti con malattia perossisomiale e in particolare dimostrano l'aumento di marcatori di stress intracellulare. In particolare, la via delle MAPK è maggiormente attivata in pazienti sia X-ALD che PEX rispetto ai controlli indicando nuove possibilità terapeutiche nel management di questi pazienti.

(41)

Marcatura fluorescente e citometria a flusso per la diagnosi di Gangliosidosi GM1, Sialidosi e Niemann-Pick tipo C

FEO F¹, Tonin R¹, CACIOTTI A¹, CAPITINI C³, PROCOPIO E⁵, LULLI M⁴, COVIELLO D⁶, GUERRINI R^{1,2}, CALAMAI M³, MORRONE A^{1,2}

¹Lab Bio Mol Mal Neuromet, AOU Meyer, Fir, Firenze, Italy, ²Dip Neurofarba, UNIFI Firenze, Firenze, Italy, ³LENS, Unifi, CNR-INO, Firenze, Italy, ⁴Dip Med Sper e Clinic, UNIFI, Firenze, Italy, ⁵Mal Metab e Musc Er, AOU Meyer, Firenze, Firenze, Italy, ⁶Lab Gen Um, IRCCS Gaslini, GENOVA, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Nel campo dei disturbi da accumulo lisosomiale (LSD) la diagnosi precoce è essenziale, sia per una corretta gestione dei pazienti, che per la tempestività degli interventi terapeutici. Nella attuale pratica laboratoristica i biomarcatori specifici per la diagnosi delle LSD sono carenti e/o sono disponibili solo in centri metabolici specializzati.

METODI: Abbiamo valutato il potenziale dell'imaging fluorescente e dei metodi di citometria a flusso per calcolare il livello, e le eventuali oscillazioni, del materiale di accumulo nelle linee cellulari (fibroblasti) di pazienti affetti da tre LSD neurodegenerative: Gangliosidosi GM1, Sialidosi e Niemann-Pick tipo C. Queste metodologie sono state anche utilizzate in un modello *in vitro* di sialidosi, rappresentato da cellule progenitrici neurali riprogrammate a partire da cellule staminali pluripotenti indotte derivate da fibroblasti di un paziente affetto da sialidosi tipo I (SIAL-NPc).

RISULTATI e DISCUSSIONE: I metodi qui presentati si sono rivelati rapidi e sensibili per la determinazione dell'acido sialico, del ganglioside GM1 e del colesterolo nelle patologie in cui si verificano gli specifici accumuli di tali metaboliti. Per quanto riguarda il modello *in vitro* di sialidosi, l'accumulo di acido sialico è stato misurato in maniera efficace e ripetibile. La fattibilità di questi strumenti diagnostici costituisce un significativo passo avanti per la corretta identificazione e gestione di queste patologie. Inoltre, tali approcci possono essere utilizzati in modo efficace per valutare eventuali terapie farmacologiche, come le molecole chaperoniche, l'efficacia delle quali può essere valutata anche mediante la riduzione degli specifici substrati di accumulo nei linfociti o nei fibroblasti di pazienti trattati.

Ringraziamenti e Fondi: *AMMeC (Associazione Malattie Metaboliche Congenite ONLUS); LysoLate, Bando Ricerca e Salute 2018 (DD 15397/2018)*

(42)

Correlazione genotipo *GBA*- fenotipo Parkinson in una coorte di 252 pazienti in Toscana

RINALDI M¹, TONIN R¹, FEO F¹, FALLIANO S¹, CARDONA F³, CLEMENTE F³, MATASSINI C³, RAMAT S⁴, CAREMANI L⁴, GOVONI A⁴, DELLA BONA M⁵, La MARCA G⁵, GUERRINI R^{1,2}, MORRONE A^{1,2}

¹Lab Bio Mol Mal Neuromet, AOU Meyer, Fir, Firenze, Italy, ²Dip Neurofarba, UNIFI Firenze, Firenze, Italy, ³Dip di Chim Ugo Schiff, (DICUS), UNIFI, Firenze, Italy, ⁴Parkinson Unit, AOU Careggi, Firenze, Italy, ⁵Lab Screen Neonat, Chim Clin e Farm, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: il gene *GBA* codifica l'enzima lisosomiale β -glucocerebrosidasi (GCCase) la cui riduzione o assenza è causativa della malattia di Gaucher. Varianti in *GBA* rappresentano il principale fattore di rischio genetico per lo sviluppo della malattia di Parkinson (MP). Una netta correlazione tra le differenti varianti nel gene e la gravità del quadro clinico della MP non è stata ancora del tutto chiarita. È invece già riportata un'attività ridotta dell'enzima GCCase nei pazienti con MP, portatori e non di varianti nel gene *GBA*.

METODI/PAZIENTI: screening dell'attività enzimatica di GCCase su DBS su una larga coorte di pazienti con MP. Sequenziamento NGS del gene *GBA* su un sottogruppo di pazienti con attività di GCCase ≤ 5 $\mu\text{mol/h/L}$. Validazione del chaperone farmacologico CF30 sui fibroblasti di due pazienti Gaucher.

RISULTATI: l'attività dell'enzima GCCase è stata misurata ≤ 5 $\mu\text{mol/h/L}$ in 78 pazienti. L'analisi del sequenziamento del gene *GBA* sui 78 pazienti ha individuato 22 portatori. Le varianti comuni identificate sono state p.(Asn370Ser), p.(Leu444Pro), p.(Glu326Lys), p.(Asp409His) e p.(Thr369Met) e sono associate a un esordio più precoce della MP, a una più elevata frequenza di complicazioni sia motorie (discinesie e fluttuazioni) sia non-motorie (funzioni cognitive e del comportamento del sonno REM). Nei fibroblasti di due pazienti omozigoti per le varianti *GBA* p.(Asn370Ser) e p.(Leu444Pro), la somministrazione di CF30 ha evidenziato un incremento dell'attività di GCCase.

DISCUSSIONE: nella coorte di 252 pazienti con MP analizzati, in linea con quanto già riportato in letteratura, l'8.7% è risultato essere portatore eterozigote di varianti in *GBA* clinicamente rilevanti per la progressione della MP. L'attività di GCCase, aumentata grazie alla somministrazione del chaperone CF30, potrebbe rappresentare un potenziale target terapeutico per la MP.

Ringraziamenti e Fondi: AMMeC ONLUS; MuTaParGa 2018.0942; LysoLate DD 15397/2018

(43)

Difetto Cofattore del Molibdeno. Analisi delle purine e pirimidine su DBS e potenziale applicazione nei programmi di SNE

Boenzi S¹, Sacchetti E¹, Cairoli S¹, Deodato F¹, Martinelli D¹, Dionisi-Vici C¹

¹UOC Mal Met, Osp Ped Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Gli errori congeniti del metabolismo delle purine e pirimidine (PP) comprendono un gruppo eterogeneo di malattie che possono manifestare gravi sintomi neurologici, immunodeficienza, calcolosi renale o presentare sintomi più lievi. Per la scarsa disponibilità di analisi diagnostiche veloci ed affidabili, i difetti di PP sono un gruppo di malattie con una incidenza sottostimata nella nostra popolazione.

Recentemente abbiamo sviluppato un metodo UHPLC-MS/MS per l'analisi delle PP su urine e DBS.

L'analisi viene eseguita con modalità di ionizzazione positiva e negativa. La corsa cromatografica è di 10 minuti con gradiente a due tamponi e la quantificazione avviene attraverso l'uso di standard interni marcati.

RISULTATI: Il metodo ha permesso la diagnosi tempestiva di difetto del cofattore del Molibdeno (MoCD) in un neonato con severa encefalopatia, ipouricemia, iperammoniemia, iperlattacidemia e sulfite test positivo.

L'analisi ha mostrato aumento di Xantina su DBS 39.0 µmol/L (vn 0.34-10.2) e su urine 442 mmoli/moli creat (vn 1.0-65). La diagnosi è stata confermata dal punto di vista biochimico (↓ Hcys, ↑ sulfoCys) e genetico. Inoltre, l'analisi di due pazienti con Sindrome di Lesch-Nyhan ha mostrato in entrambi su DBS marcato aumento di Ipoxantina 84.1 e 123 µmol/L (vn 0.08-9.74) e Xantina 31.2 e 84.9 µmol/L. Analogo riscontro su urine con Ipoxantina 177 e 347 mmoli/moli creat (vn 1.0-35) e Xantina 157 e 164 mmoli/moli creat.

DISCUSSIONE: L'analisi su DBS potrebbe aprire la strada all'estensione dello screening neonatale alle patologie correlate al metabolismo delle PP, come ad esempio per il MoCD, una malattia che se precocemente trattata può positivamente rispondere alla nuova terapia con cPMP, approvata negli Stati Uniti e in via di approvazione in altri paesi. In conclusione, l'analisi su DBS e su urine delle PP è uno strumento molto utile per la diagnosi precoce di MoCD e di altre patologie correlate al metabolismo delle PP

(44)

Screening neonatale per il difetto AADC: risultati dello screening nella popolazione italiana

Porcu E¹, Edini C¹, Zacchettin A¹, Cereda C², Alberti L², Santoro L³, Messina M⁴, Simonetti S⁵, La Marca G⁶, Pavanello E⁷, Spada M⁷, Pieragostino D⁸, Cassanello M⁹, Guzzetti C¹⁰, Burlina A¹

¹Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, Italy, ²Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano, Italy, ³ARNAS Civico IsmeP Di Cristina, Palermo, Italy, ⁴AOU Policlinico G. Rodolico San Marco, Catania, Italy, ⁵Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italy, ⁶Centro Clinico AOU Meyer, Firenze, Italy, ⁷SC Pediatria AOU CDSS, Torino, Italy, ⁸UOC Pediatria Ospedale S. Spirito, Pescara, Italy, ⁹UOC Clinica Pediatrica -IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy, ¹⁰Ospedale Pediatrico A. Cao, Cagliari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Il deficit da decarbossilasi degli amino acidi aromatici (AADC) è una patologia rara con ereditarietà autosomica-recessiva, con grave ritardo psicomotorio. Recentemente anche in Italia è stata approvata la terapia genica per tale malattia e pertanto l'importanza di una diagnosi precoce. Attualmente sono in atto programmi di screening neonatale in vari Paesi mediante dosaggio della 3-O-metildopa (3-OMD). Riportiamo i primi risultati di uno screening neonatale pilota italiano su DBS in MS/MS.

METODI / PAZIENTI:

Nel periodo da aprile 2020 a luglio 2022 è stato creato un gruppo di lavoro italiano per identificare il deficit di AADC su DBS all'interno del programma di screening neonatale esteso. Sono stati screenati 125525 neonati totali. I Centri che hanno partecipato al progetto sono: Lombardia (20444 nati), Sicilia (13356 nati), Puglia e Basilicata (11108 nati), Toscana e Umbria (7580 nati), Piemonte e Valle D'Aosta (6521 nati), Abruzzo (4966 nati), Liguria (2875 nati), Sardegna (263 nati) e Veneto (58412 nati). Il metodo utilizzato è in flow-injection FIA-MS/MS utilizzando lo standard interno ¹³C₆-tirosina già in uso, la conferma mediante dosaggio di 3-OMD in LC-MS/MS.

RISULTATI:

3-OMD in DBS ha mostrato valori di mediana pari a 1,05 (range 0,04-5,31) µmol/L e media 1,14 ± SD 0,44, con range di normalità tra 0,42 e 2,57. Nessun positivo ritrovato allo screening, ma un caso di deficit di AADC (valore di 10,51 µmol/L) è stato confermato retrospettivamente. Si riporta un caso di falso positivo in un neonato con elevati livelli di 3-OMD dovuti al trattamento materno con L-DOPA.

DISCUSSIONE:

Nonostante ad oggi non siano stati trovati pazienti con deficit di AADC, l'utilizzo di questo metodo rapido e facilmente integrabile nel sistema di screening neonatale rappresenta una strategia efficace per la diagnosi precoce di questa malattia, indispensabile per garantire la tempestività del trattamento.

(45)

Valutazione di biomarcatori di formazione e riassorbimento osseo in pazienti affetti da fenilchetonuria

Gragnaniello V¹, Cazzorla C¹, Loro C¹, Gueraldi D¹, Puma A¹, Commone A¹, Massa P¹, Burlina A², Burlina A¹

¹Mal Metaboliche Ereditarie, Univ Padova, Padova, Italy, ²Neurologia, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Nei pazienti con fenilchetonuria (PKU) vi è una predisposizione ad osteopenia/osteoporosi. Uno stato proinfiammatorio con anomalie citochiniche (es TNF α) potrebbe contribuire al danno. Oltre alla densitometria ossea (DEXA), sono disponibili marcatori plasmatici di formazione (fosfatasi alcalina ALP ossea, osteocalcina, propeptide N-terminale del procollagene di tipo 1 P1NP) e riassorbimento osseo (telo peptide C terminale del collagene di tipo I CTX). Scopo dello studio è stato quello di valutare tali biomarcatori in pazienti con PKU classica in dietoterapia.

METODI/PAZIENTI: Abbiamo studiato 22 pazienti affetti da PKU classica (17 F, 5 M), di età compresa tra 15 e 56 anni (media 27 anni), 12 dei quali tetraidrobiopterina (BH4) responsivi, tutti in dietoterapia. Il valore medio di fenilalanina (Phe) era 773 $\mu\text{mol/l}$ (178-1528, >600 $\mu\text{mol/l}$ in 13 pazienti, di cui 3 BH4 responsivi). Il valore medio di tirosina (Tyr) era 44 $\mu\text{mol/l}$ (26-80). In tutti sono stati studiati biomarcatori plasmatici di formazione e riassorbimento osseo.

RISULTATI: 11 pazienti (50%, di cui 6 BH4 responsivi) presentano un incremento di ALP ossea, associata in 5 casi (2 BH4 responsivi) ad aumento del P1NP e in 2 ad aumento dell'osteocalcina (nessun BH4 responsivo). 4 pazienti (3 BH4 responsivi) presentano aumento di CTX. Nessuno di questi parametri appare correlato al TNF α , alterato in 9 pazienti (6 BH4 responsivi, di cui 4 con buon controllo metabolico, Phe < 600 $\mu\text{mol/L}$). Tali alterazioni appaiono indipendenti dai livelli di Phe o Tyr.

DISCUSSIONE: Il nostro studio supporta l'elevato rischio di alterato turnover osseo nei pazienti affetti da PKU, indipendentemente dalla gravità e dal controllo di malattia. I marcatori plasmatici potrebbero trovare applicazione nel monitoraggio frequente dello stato osseo e nelle decisioni sul timing di esecuzione della DEXA. Ulteriori studi sono necessari per comprendere meglio le basi patogenetiche della patologia ossea.

(46)

BIOMARCATORI DI STRESS OSSIDATIVO NEI PAZIENTI CON FENILCHETONURIA CLASSICA

Gragnaniello V¹, Cazzorla C¹, Loro C¹, Gueraldi D¹, Puma A¹, Commone A¹, Massa P¹, Burlina A², Burlina A¹

¹Mal Metaboliche Ereditarie, Univ Padova, Padova, Italy, ²Neurologia, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:Diversi studi hanno dimostrato un aumento dello stress ossidativo nei pazienti con fenilchetonuria (PKU). Tale stress potrebbe determinare uno stato proinfiammatorio sistemico, ma sono disponibili pochi studi. Scopo dello studio è caratterizzare il pattern citochinico in pazienti adolescenti/adulti con PKU.

METODI/PAZIENTI:Abbiamo studiato 22 pazienti affetti da PKU (17 F, 5 M), di età compresa tra 15 e 56 anni (media 27 anni), di cui 12 tetraidrobiopterina (BH4) responsivi. Tutti i pazienti seguono una dieta a controllato apporto di fenilalanina. I valori medi di fenilalanina (Phe) sono di 531 umol/l (178-1023, >600 umol/l in 3 pazienti) nei pazienti BH4 responsivi, 1117 umol/l (655-1528) negli altri pazienti. I valori medi di tirosina (Tyr) sono di 46 umol/l (26-67) nei pazienti BH4 responsivi, 41 umol/l (26-80) negli altri pazienti. In occasione dei routinari controlli abbiamo studiato, oltre ai valori di Phe e Tyr e allo stato nutrizionale, le interleuchine IL1a, IL1b, IL2, IL6, IL8 e il TNFa.

RISULTATI:Nessun paziente presenta alterati livelli di IL1a, IL2 e IL8. L'IL1b è risultata elevata in 7 pazienti (32%, di cui 5 BH4 responsivi), il TNFa in 9 pazienti (41%, di cui 6 BH4 responsivi). Tali alterazioni appaiono indipendenti dalla severità e dal controllo della malattia. Da notare che l'IL6 è risultata inferiore al cut-off di riferimento in 16 pazienti (73%, di cui 10 pazienti BH4 responsivi). Al momento del prelievo nessun paziente presentava uno stato infiammatorio clinico (febbre) né alterazioni emocromocitometriche.

DISCUSSIONE:Il nostro studio evidenzia un aumento di citochine proinfiammatorie IL1b e TNFa in circa 1/3 dei pazienti affetti da PKU, indipendentemente dalla gravità e dal controllo di malattia. In particolare l'IL6 ha un ruolo sia proinfiammatorio che antinfiammatorio. La sua riduzione potrebbe contribuire alla creazione di uno stato proinfiammatorio, aumentando la produzione di IL1 e TNFa.

(47)

Caratterizzazione clinica e molecolare di 152 pazienti con iperinsulinismo congenito

Maiorana A¹, Tagliaferri F^{1,2}, Iannuzzi R^{1,5}, Greco B^{1,3}, Caviglia S³, Lepri F⁴, Novelli A⁴, Bernabei S⁶, Campana C⁶, Russo L¹, Dionisi-Vici C¹

¹UOC Malattie Metaboliche, OPBG, Roma, Italy, ²SCDU Pediatria, Univ. Piemonte Orientale, Novara, Italy, ³UOS Psicologia Clinica, OPBG, Roma, Italy, ⁴Lab. Genetica Medica, OPBG, Roma, Italy, ⁵Univ. Roma Tor Vergata, Roma, Italy, ⁶UOC Riabilitazione nutrizionale, OPBG, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

L'iperinsulinismo congenito (HI) è la causa più frequente di ipoglicemia nel neonato e nella prima infanzia, caratterizzata da una secrezione di insulina eccessiva rispetto ai valori glicemici. È una malattia rara dovuta prevalentemente a mutazioni nei geni coinvolti nella via metabolica di secrezione dell'insulina

METODI/PAZIENTI:

È stata condotta un'analisi retrospettiva della coorte di pazienti afferenti all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma negli ultimi 37 anni, valutandone le caratteristiche molecolari e istologiche, la terapia nutrizionale, farmacologica e chirurgica, e gli esiti neurologici

RISULTATI:

Nel periodo 1985-2022 sono stati trattati 152 pazienti, il 52% ha esordito nella prima settimana di vita, 1/3 presentava macrosomia. Il 57% dei casi presentava all'esordio sintomi neurologici. L'analisi genetica è risultata positiva nel 63%: ABCC8 (44 pz), KCNJ11 (6), GCK (4), HNF1A (2), HNF4A (2), GLUD1 (7), INSR (1), UCP2 (1), sindromi/riarrangiamenti cromosomici [(15) BWS, Kabuki, Sotos, CDG1B, Turner]. Il 78% presentava una forma diffusa, il 19% focale e il 3% una forma atipica. Il 30% dei pazienti in follow-up è in terapia con diazossido, il 9% con octreotide-LAR, il 38% è off-therapy, il 2% in dieta chetogena (GCK-HI); il 16% è stato sottoposto a intervento chirurgico, prevalentemente per forma focale. La prevalenza di diabete è il 4%. La maggior parte dei pazienti presenta normale sviluppo cognitivo, il 16% presenta disabilità intellettiva e il 13% epilessia

DISCUSSIONE:

La maggioranza dei pazienti viene trattata con terapia medica e nutrizionale, riservando la chirurgia alle forme focali non responsive. La prevalenza di esiti neurologici è in linea con il registro internazionale di HI. Poiché il ritardo diagnostico è un fattore predittivo di disabilità neurologica, è importante diffondere la conoscenza del HI fra neonatologi e pediatri, e inviare i bambini presso centri di riferimento multidisciplinare

(48)

Deficit di MCAD e VLCAD: correlazione dell'attività enzimatica con il profilo delle acilcarnitine allo SNE

Tozzi G¹, Rizzo C¹, Olivieri G¹, Angeloni A², Carducci C², Ciatti R³, De Laurenzi V⁴, Di Michele S⁵, Di Natale V⁶, Furlan F⁷, Giovanniello T², Ibbà A⁸, La Marca G⁹, Nardecchia F¹⁰, Parenti G¹¹, Porta F¹², Pratiffi E¹³, Righetti F¹⁴, Rovelli V¹⁵, Spada M¹², Tummolo A¹⁶, Verde A¹¹, Dionisi-Vici C¹

¹UOC Mal Met, Osp Ped Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy, ²Medicina Sperimentale, Univ. Sapienza, Roma, Italy, ³Centro Screening Neonatale Marche, Fano, Italy, ⁴Tecn Innov in Med, Univ. G d'Annunzio, Chieti, Italy, ⁵Pediatria Medica, Osp. Spirito Santo, Pescara, Italy, ⁶UO Pediatria Pession, Policlinico S'Orsola, Bologna, Italy, ⁷UOSD Pediatria, Ca Granda Osp Maggiore, Milano, Italy, ⁸Endocr Ped, Osp Ped Microcitemico A.Cao, Cagliari, Italy, ⁹Centro Screening Neonatale, Meyer, Firenze, Italy, ¹⁰Neuropsich Infantile, Univ. Sapienza, Roma, Italy, ¹¹Scienze Mediche Trasl, Univ. Federico II, Napoli, Italy, ¹²Ped-Mal Met, Osp Inf. Regina Margherita, Torino, Italy, ¹³Lab Screening Neonatale, Osp V.Buzzi, Milano, Italy, ¹⁴Lab Screening Neonatale, UO Ped Pession, Bologna, Italy, ¹⁵Pediatria, Osp Santi Paolo e Carlo, Milano, Italy, ¹⁶Mal Metaboliche, Osp. Ped Giovanni XXIII, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: I deficit di MCAD e VLCAD sono errori congeniti della β -ossidazione inseriti nel pannello italiano dello screening neonatale esteso (SNE). La positività allo SNE per alterazioni di specifiche acilcarnitine (AC) prevede l'avvio di un protocollo di conferma diagnostica per la corretta definizione del caso. Lo scopo dello studio è quello di valutare la presenza di correlazioni tra la concentrazione su DBS di AC caratteristiche per MCAD e VLCAD allo SNE con la % di attività enzimatica residua (AER).

METODI / PAZIENTI: L'AER misurata mediante HPLC-UV è stata valutata su linfociti di soggetti con alterazione delle AC allo SNE per MCAD (n=19) e per VLCAD (n=19). I valori delle AC sono stati forniti dai 10 centri che hanno identificato i casi allo SNE. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato valutato tra l'AER e i valori delle AC.

RISULTATI: Lo studio statistico ha evidenziato la presenza di correlazioni significative tra l'AER con la concentrazione di alcune AC allo SNE. MCAD: correlazione inversa C6 (P=-0.554, p=0.014), C8/C10 (P=-0.726, p<0.001), C8/C2 (P=-0.474, p=0.040), C8:1 (P=-0.557, p=0.016), C10:1 (P=-0.578, p=0.012), C6/C10 (P=-0.737, p<0.001); correlazione diretta C6/C8 (P=0.720, p=0.001). VLCAD: correlazione inversa C14:1 (P=-0.558, p=0.013), C14:2 (P=-0.625, p=0.004), C14/C16:1 (P=-0.594, p=0.007); correlazione diretta C2 (P=0.476, p=0.039). L'analisi statistica non ha permesso di stabilire specifici cut-off per le AC, predittivi dell'AER.

DISCUSSIONE: Alcune AC sono risultate significativamente correlate all'AER nei deficit di MCAD/VLCAD. Tuttavia, l'assenza di cut-off nel profilo delle AC in grado di differenziare i casi con severo deficit enzimatico (< 10%) da quelli con maggiore AER rende indispensabile per la conferma diagnostica l'utilizzo tempestivo dello studio funzionale/enzimatico combinato a quello genetico per la corretta definizione del caso e l'impiego di interventi terapeutici appropriati alle caratteristiche dei pazienti.

(49)

U-IMD, registro unificato per le malattie metaboliche ereditarie: l'esperienza dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Taurisano R¹, Russo L¹, Bevivino E¹, Cotugno G¹, Deodato F¹, Martinelli D¹, Maiorana A¹, Olivieri G¹, Siri B¹, Dionisi Vici C¹

¹UO Mal Metab, Osp Ped Bambino Gesu IRCSS, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:Le malattie metaboliche ereditarie (IMD) sono patologie rare, multisistemiche altamente invalidanti e talvolta a prognosi infausta. Per promuovere la salute dei pazienti, migliorare la ricerca e sviluppare nuove terapie nasce con il contributo di MetabERN, U-IMD “Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders”, il primo registro unificato dei pazienti IMD che soddisfa i requisiti della European Infrastructure for Rare Diseases (ERDRI).

METODI / PAZIENTI:U-IMD richiede il set completo degli elementi clinici, biochimici e genetici necessari all’arruolamento nel registro dei pazienti con diagnosi accertata. L’arruolamento avviene previa acquisizione di consenso informato per il trattamento dei dati personali.

RISULTATI:L’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù da Maggio 2019 ad Agosto 2022 ha arruolato 659 pazienti distribuiti nelle seguenti categorie:

1. 46% (N.301) Disturbi correlati agli aminoacidi e agli acidi organici (AOA), età mediana 13 anni (0,0-82,4)
2. 29% (N.194) Carboidrati, ossidazione degli acidi grassi e disturbi dei corpi chetonici (C-FAO), età mediana 7 anni (0.1-47.4)
3. 13% (N.87) Malattie da accumulo lisosomiale (LSD), età mediana 8 anni (0.4-42.6)
4. 7% (N.50) Disturbi della fosforilazione ossidativa mitocondriale del metabolismo del piruvato, difetti del ciclo di Krebs, disturbi del trasporto e del metabolismo della tiamina (PM-MD), età mediana 7 anni (0.1-35.4)
5. 3% (N.21) Difetti congeniti della glicosilazione e disturbi del traffico intracellulare (CDG), età mediana 9 anni (0.2-30.3)
6. 1% (N.6) Malattie perossisomiali, età mediana 6 (range 2.4-18.9)

DISCUSSIONE:La partecipazione a U-IMD di tutti i Centri italiani che partecipano alla rete Metab-ERN contribuirà a migliorare le conoscenze sulla epidemiologia e la storia naturale delle IMD, uniformando e ottimizzando i protocolli di screening diagnosi e cura.

(50)

Vitamina B12 e controllo metabolico in pazienti affetti da difetto di OTC

Taurisano R R¹, Russo L¹, Bernabei S¹, Olivieri G¹, Dionisi Vici C¹

¹UO Mal Metab, Osp Ped Bambino Gesu IRCSS, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC) è un difetto del ciclo dell'urea il cui trattamento si basa su una dieta ipoproteica, terapia con farmaci *scavenger* dell'ammonio e supplementazione di arginina. La dieta talvolta molto restrittiva necessita di accurato monitoraggio nutrizionale.

METODI / PAZIENTI: Allo scopo di indagare quanto il controllo metabolico, la dieta e la terapia incidano sul profilo nutrizionale, in 20 pazienti OTC (12F/8M, età 11-89 anni) sono stati valutati i livelli plasmatici di vit B12, omocisteina (Hcy) e aminoacidi e posti in correlazione all'apporto proteico (g/die) e alla terapia farmacologica. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: A) vit B12 nella norma (197-711 pg/dl), B) vit B12 ridotta (< 197 pg/dl).

RISULTATI: La vit B12 è risultata ridotta in 7/20 pazienti (35%), 5 dei quali presentavano sintomi da carenza (parestesie arti inferiori, astenia, ridotta concentrazione), nella norma nei restanti 13 pazienti. L'analisi univariata ha rilevato la presenza di una significativa correlazione inversa fra il livello di vit B12 e la dose assunta quotidianamente (mg/kg) di sodio benzoato ($p=0.0207$ - $Rho=-0.5130$) e fra il livello di vit B12 e quello di Hcy ($p=0.0221$. $Rho=-0.535$). Nei pazienti con vit B12 ridotti, il valore mediano della glutamina è risultato maggiore rispetto a quelli con B12 normale (1110 vs 785 mmol/L; $p=0.0433$). I risultati ottenuti dall'analisi univariata sono confermati anche dall'analisi multivariata.

DISCUSSIONE: Nel monitoraggio dei pazienti OTC si raccomanda di dosare i biomarcatori nutrizionali, in particolare B12 e Hcy. Le correlazioni tra il livello plasmatico di vit B12 con la dose di sodio benzoato assunta e i valori di glutamina, ci indicano come i pazienti con forme più severe della malattia siano a maggior rischio di carenza di vit B12. Il riscontro di quadri carenziali di B12 necessita di una pronta supplementazione per evitare la comparsa di manifestazioni cliniche correlate.

(51)

Screening delle oligosaccaridosi e di altre malattie da accumulo lisosomiale: utilizzo di un nuovo metodo UHPLC-MS/MS

Semeraro M¹, Sacchetti E¹, Catesini G¹, Taurisano R¹, Deodato F¹, Dionisi Vici C¹

¹UOC Mal Met Osp Ped Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Le Oligosaccaridosi sono malattie lisosomiali (LSD) dovute al deficit di idrolasi acide coinvolte nella degradazione delle N-/O-linked glicoproteine. La diagnosi si basa sull'analisi degli oligosaccaridi (OS) urinari combinata allo studio enzimatico e molecolare. Abbiamo sviluppato un metodo UHPLC-MS/MS per l'analisi degli OS su urine fresche (U) o essiccate su cartoncino (DUS) per lo screening delle Oligosaccaridosi e di altre LSD. Riportiamo i dati relativi all'utilizzo del nuovo metodo.

METODI / PAZIENTI:

Nel biennio 2020-22 abbiamo analizzato le urine (943 U, 61 DUS) da 800 soggetti (età 6 giorni-86 anni) suddivisi in tre gruppi: a) diagnosi nota di OS o altra LSD identificabili con il metodo 29 pz; b) screening OS in 142 pz con diagnosi nota di altre malattie metaboliche/genetiche [LSD (es. MPS, MLP), glicogenosi (Ia/b, III, VI, IXa/b/c, XII), miopatie, displasie scheletriche, malattie autofagia]; c) sospetto clinico di OS/altra LSD 629 pz.

RISULTATI:

Gruppo a. Profilo OS consistente con diagnosi nota per alfa-mannosidosi, fucosidosi, sialidosi, aspartilglucosaminuria, GM1 e GM2 gangliosidosi (2 pz per ciascuna malattia), GM1 8 pz. Livelli variabili di tetrasaccaride (TS) in 11 pz con malattia di Pompe (3 LO, 8 infantili, 9 in ERT). Gruppo b. Aumento aspecifico del TS in 45 pz; presenza di OS sialilati in MPS II/IVB e MLP II. Gruppo c. 3 pz su 629 screenati risultati positivi per: alfa-mannosidosi, GM1, GM2 Sandhoff (diagnosi confermate geneticamente).

DISCUSSIONE:

L'analisi degli OS ha confermato su U/DUS la diagnosi in tutti i pz del gruppo a, con risultati variabili nella malattia di Pompe in funzione del trattamento e del fenotipo. Lo screening ha permesso di identificare 3 nuovi pz indirizzando tempestivamente la conferma diagnostica e l'inizio della terapia mentre sono risultate rare e non specifiche le alterazioni degli OS in altre malattie. Nei bambini < 6 mesi le urine fresche sono preferibili causa bassa creatinina urinaria.

(52)

Quantificazione dell'1,5 anidro-D-glucitolo su plasma e DBS: applicazione nel follow-up di pazienti con GSD 1b in terapia con EMPA.

Sacchetti E¹, Boenzi S¹, Maiorana A¹, Catesini G¹, Dionisi Vici C¹

¹UOC Mal Met,Osp Ped Bambino Gesu IRCSS, ROMA, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La glicogenosi 1b è dovuta al deficit della glucosio-6-fosfato translocasi (G6PT). Oltre all'impatto sull'equilibrio glicemico, il deficit di G6PT causa neutropenia e disfunzione dei neutrofili, conseguente all'accumulo di 1,5-anidroglicitolo-6-fosfato (1,5AG6P). Il trattamento con empagliflozin (EMPA), riduce i livelli plasmatici di 1,5-anidro-glucitolo (1,5AG), precursore del'1,5AG6P, inibendo il trasportatore di glucosio e favorendo così l'eliminazione di 1,5-AG nelle urine. Descriviamo un nuovo metodo in spettrometria di massa tandem per la quantificazione dell'1,5AG in campioni di plasma e DBS per il monitoraggio dei pazienti con GSD 1b in trattamento con EMPA.

METODI / PAZIENTI:Il dosaggio di 1,5AG mediante UHPLC-ESI-MS/MS, avviene con acquisizione MRM in negativo. La corsa cromatografica è di 5 minuti con eluizione isocratica. L'1,5AG viene quantificato attraverso la diluizione isotopica utilizzando il corrispondente standard interno marcato. La validazione clinica è stata valutata longitudinalmente in due pazienti con GSD1b in terapia con EMPA.

RISULTATI:Concentrazione di 1,5 AG ($\mu\text{mol/L}$): Paziente A: basale, plasma 263/DBS 156 (neutrofili 630/ μl); 1 anno, plasma 48,1/DBS 35,1 (neutrofili 3080/ μl); Paziente B: basale, plasma 217/DS 103 (neutrofili 1970/ μl , in trattamento con G-CSF); 1 anno, plasma 42,2/DBS 40,8 (neutrofili 4330/ μl , sospeso G-CSF).

DISCUSSIONE:Il miglioramento della conta dei neutrofili è stato fortemente correlato ad una marcata riduzione dei livelli di 1,5AG su plasma e DBS. Il nuovo metodo UHPLC-MS/MS per la quantificazione di 1,5AG si è dimostrato accurato, rapido e particolarmente utile per il follow-up di pazienti con GSD 1b in terapia con EMPA utilizzando sia campioni di plasma che DBS. I valori inferiori di 1,5AG nel DBS, dovuti alla minore concentrazione nelle cellule ematiche, indicano il plasma come la matrice biologica mezzo migliore per eseguire il TDM.

(53)

Terapia con trieptanoina nei difetti di ossidazione degli acidi grassi a catena lunga (LC-FAOD): l'esperienza italiana

Porta F¹, Maiorana A², Gragnaniello V³, Gasperini S⁵, Procopio E⁴, Taurisano R², Spada M¹, Dionisi-Vici C², Burlina A³

¹AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy, ²Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italy, ³Ospedale Universitario, Padova, Italy, ⁴Ospedale Meyer, Firenze, Italy, ⁵Ospedale San Gerardo, Monza, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: i difetti dell'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga (LC-FAOD) includono diverse malattie metaboliche ereditarie del metabolismo energetico a rischio di scompenso metabolico acuto (CPTI, CACT, CPTII, VLCAD, LCHAD/TFP) che beneficiano di supplementazione con acidi grassi a catena media (MCT). La trieptanoina, trigliceride sintetico a 7 atomi di carbonio con caratteristiche anaplerotiche, rappresenta una nuova opportunità terapeutica nei pazienti con LC-FAOD, sebbene i dati clinici sul suo utilizzo siano attualmente limitati.

METODI / PAZIENTI: riportiamo l'esperienza italiana sull'utilizzo della trieptanoina in pazienti con LC-FAOD.

RISULTATI: 9 pazienti con LC-FAOD (4 LCHAD/TFP, 3 CPTII, 2 VLCAD, età alla diagnosi clinica (n=6) o da screening neonatale (n=3) 1,7+/-1,8 anni; età attuale 11,3+/-4,7 anni) sono stati trattati convenzionalmente con MCT per 6,9+/-4,7 anni (1,6+/-0,8 g/kg/die, 19+/-8% delle calorie totali) e, successivamente, con trieptanoina (1,5+/-0,9 g/kg/die, 24+/-9% delle calorie totali) per 2,3+/-0,9 anni. Durante il periodo di trattamento con trieptanoina, si è osservata significativa riduzione sia del numero (3,2+/-3,1 vs 0,8+/-0,8 ricoveri/anno, p< 0,05) che della durata (11,4+/-4,5 vs 4,0+/-3,3 giorni, p< 0,05) dei ricoveri da scompenso metabolico acuto. In particolare, i ricoveri in terapia intensiva sono passati dal 2,6% in terapia standard allo 0% in terapia con trieptanoina. Il periodo di trattamento con trieptanoina è stato inoltre caratterizzato da dimezzamento dell'iperCKemia sia durante gli episodi di scompenso che in benessere (rispettivamente 72262+/-58362 vs 30550+/-24958 U/l, p=0,163 e 923+/-1286 vs 296+/-248 U/l, p=0,197).

DISCUSSIONE: l'attuale esperienza italiana, sebbene derivante dall'osservazione di una piccola coorte di pazienti per un periodo limitato, suggerisce come l'utilizzo della trieptanoina possa significativamente migliorare il decorso clinico-metabolico nei pazienti con LC-FAOD.

(54)

Analisi lipidomica nei pazienti con Glicogenosi tipo Ia: identificazione di una specifica signature plasmatica

Rossi A^{1,2}, Fedele R⁴, Rosano C¹, Pirozzi F³, Auricchio R¹, Derks T², Oosterveer M², Strisciuglio P¹, Parenti G^{1,5}, Ruoppolo M^{3,4}, Caterino M^{3,4}

¹Dep Trans Med, Sec Ped, Univ Fed II, Napoli, Italy, ²Dep Ped, Sec Metab Dis, Univ Groningen, Groningen, Netherlands, ³Dep Mol Med Med Biotech, Univ Fed II, Napoli, Italy, ⁴CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy, ⁵TIGEM, Pozzuoli, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La glicogenosi tipo Ia(GSDIa) è un disordine ereditario del metabolismo dei carboidrati causato dal deficit dell'enzima glucosio 6-fosfatasi. L'iperlipidemia è una delle caratteristiche della GSDIa. Finora la ricerca si è focalizzata sulle specie lipidiche tradizionali [Trigliceridi (TG) e Colesterolo (Col)]. Obiettivo di questo studio è stata la caratterizzazione dettagliata dell'iperlipidemia nei pazienti con GSDIa.

METODI:550 lipidi [ceramide(Cer), n=70, glicerofosfolipidi(LPC, PCaa, PCae), n=90, acidi biliari(BA), n=14, TG, n=242, diacilgliceroli(DG), n=44, esteri del colesterolo(CE), n=22, sfingolipidi(SM), n=15, acidi grassi(FA), n=12] sono stati quantizzati mediante spettrometria di massa (lipidomica targeted) nel plasma di 12 pazienti con GSDIa (8 maschi, 4 femmine, età 5.2-34.9 anni), 12 controlli sani (HC) paragonabili per età e sesso e 6 controlli con iperlipidemia (HypC) di altra natura paragonabili per età.Nei pazienti con GSDIa sono stati inoltre valutati i marcatori di controllo metabolico tradizionali.

RISULTATI:I pazienti GSDIa hanno mostrato aumentati Cer, PCaa, TG, DG e BA ($p < 0.001$) rispetto a HC e HypC ed aumentati PCae, SM e CE ($p < 0.0001$) rispetto a HC. Nei pazienti con GSDIa, si è osservata una correlazione diretta tra 1) AST elysoPCa C16:1 ($r=0.76$, $p < 0.01$), lysoPCa C26:0 ($r= 0.79$, $p < 0.01$), lysoPCa C26:1 ($r 0.76$, $p < 0.01$), lysoPCa C28:0 ($r=0.73$, $p < 0.01$) e Cer(d18:0/20:0) ($r=0.74$, $p < 0.01$), 2)lysoPCa C26:1 e Col ($r=0.76$, $p < 0.01$) e ALT ($r=0.74$, $p < 0.01$), 3)Cer(d18:0/20:0) e AST ($r=0.74$, $p < 0.01$) e insulina ($r=0.88$, $p < 0.01$).

DISCUSSIONE:I pazienti con GSDIa mostrano una specifica signature lipidica presentando alterazioni del metabolismo lipidico piu' ampie di quanto finora noto.Cio' suggerisce l'esistenza di perturbazioni di pathway molecolari poco esplorati nella GSDIa (es. proliferazione cellulare, infiammazione). Le specie lipidiche identificate rappresentano nuovi potenziali biomarcatori di malattia e/o efficacia terapeutica.

La malattia di Anderson-Fabry in età pediatrica: risultati di un'indagine conoscitiva

DEODATO F¹, SPADA M², GASPERINI S³, BURLINA A⁴, DIONISI-VICI C¹, DI ROCCO M⁵, DONATI A⁶, FIUMARA A⁷, SCARPA M⁸, PESSION A⁹, CONCOLINO D¹⁰

¹UO Mal Metab Osp Ped Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy, ²Dep Ped Citta salute e scienza Torino, Torino, Italy, ³UO Mal Metab Fondaz MBBM ATS Monza, Monza, Italy, ⁴Div Metabol Dis Univ Padua, padova, Italy, ⁵Unit Rare Diseases Ist G Gaslini, Genova, Italy, ⁶NEUROFARBA Univ Firenze, Firenze, Italy, ⁷Center Metab Dis University Catania, catania, Italy, ⁸Center for Rare Diseases Univ Udine, udine, Italy, ⁹Dep Pedia S Orsola-Malpighi Univ Bologna, Bologna, Italy, ¹⁰Pediatrics Univ Magna Graecia, Catanzaro, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND La malattia di Anderson-Fabry è una rara malattia lisosomiale, x-linked, da deficit di alfa-galattosidasi e conseguente accumulo di glicosfingolipidi nei tessuti e nell'endotelio vascolare, con danni a rene, cuore e sistema nervoso centrale tali da compromettere qualità e aspettativa di vita. E' una malattia difficile da diagnosticare e gestire clinicamente, soprattutto in età pediatrica, per l'eterogeneità e aspecificità delle manifestazioni cliniche. Scopo dello studio: valutare i modelli di gestione clinica utilizzati in Italia nei pazienti Fabry in età pediatrica.

METODI

Un gruppo di studio multicentrico ha realizzato un'indagine conoscitiva in 25 centri pediatrici italiani. Sono stati analizzati criteri per la diagnosi, indicatori e criteri per l'inizio della terapia, segni e sintomi stratificati per età, indicatori per il monitoraggio in terapia.

RISULTATI

Sono stati riportati 203 pz. (36%M, 64%F): 35% fenotipo classico, 45% forma late onset, 20% VUS. Il 60% è di età 0-10 anni, il 40% 10-18 anni. Il 5% ha ricevuto la diagnosi in presenza di segni/sintomi, 23% da screening familiare, 41%, da screening neonatale. Dei 116 pz. individuati da screening familiare, l'80% ha segni/sintomi, il 20% è asintomatico. Trentuno pz. (13%) sono in terapia, i restanti in monitoraggio semestrale/annuale. Oltre la metà dei centri ha dichiarato di utilizzare il lyso Gb3 in base a fenotipo e genere per la scelta dell'inizio della terapia, di considerare la biopsia renale in casi selezionati e di essere favorevole ad iniziare la terapia nei maschi con forma classica tra 8-10 anni anche senza sintomi. Nelle femmine con forma classica e nelle late onset il 70% è a favore di inizio terapia solo se segni o sintomi.

DISCUSSIONE

I risultati della survey hanno permesso di fare una fotografia sulla gestione clinica dei pazienti Fabry in età pediatrica in Italia. Tali dati a confronto con la letteratura forniscono spunti di discussione per l'ottimizzazione del trattamento.

(56)

Glicogenosi epatiche tipo 0, VI e IX: analisi retrospettiva di una coorte italiana

Tagliaferri F^{1,2}, Massese M^{1,3}, Russo L¹, Gasperini S⁴, Pretese R⁴, Bernabei S⁵, Campana C⁵, Dionisi-Vici C¹, Maiorana A¹

¹UOC Malattie Metaboliche, OPBG, Roma, Italy, ²SCDU Pediatria, Univ. Piemonte Orientale, Novara, Italy, ³Univ. Cattolica Sacro Cuore, Roma, Italy, ⁴Malattie metaboliche, Osp S.Gerardo, Monza, Italy, ⁵UOC Riabilitazione nutrizionale, OPBG, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Le glicogenosi (GSD) tipo 0, VI e IX sono malattie metaboliche che coinvolgono la sintesi e la degradazione del glicogeno, caratterizzate generalmente da coinvolgimento epatico esclusivo

METODI / PAZIENTI:

Abbiamo analizzato retrospettivamente una coorte di pazienti con GSD 0, VI, IXa, IXb e IXc afferenti a due centri italiani (Ospedali Bambino Gesù, Roma, e San Gerardo, Monza). Sono stati valutati i dati auxologici, endocrinologici, biochimici e nutrizionali. I dati di sovrappeso/obesità e gli indici di insulino-resistenza sono stati correlati agli apporti nutrizionali

RISULTATI:

Sono stati arruolati 30 pazienti (6 GSD-0, 1 GSD-VI, 23 GSD-IX) con età di esordio compresa tra 0 e 72 mesi (mediana 14 mesi). L'età mediana di diagnosi è stata di 30 mesi, il ritardo diagnostico di 11 mesi rispetto alla comparsa dei sintomi e la durata del follow-up è stata di 66 mesi. Le mediane di accrescimento staturale e ponderale calcolate fra la prima e l'ultima visita sono state di 0,6 e 0,5 SDS, rispettivamente. I valori di glicemia media e minima all'holter glicemico sono significativamente migliorati tra baseline e ultima visita ($p < 0,05$). Il 39% dei pz era in sovrappeso, il 18% obeso e il 24% mostrava segni di insulino-resistenza. L'apporto proteico (g/kg) e il rapporto apporto proteico/RDA sono risultati direttamente correlati al rapporto glicemia/insulina basale ($p < 0,05$), e inversamente correlati a HOMA index ($p < 0,05$), BMI SDS ($p < 0,05$) e alla percentage Ideal Body Weight ($p < 0,01$)

DISCUSSIONE:

I pazienti hanno presentato incremento ponderale nel tempo, verosimilmente correlato alla dieta iperglicidica, in particolare nei 2 primi anni di vita, quando il rischio di ipoglicemia è più elevato. L'impostazione di una terapia nutrizionale specifica ha consentito di promuovere l'accrescimento e migliorare il controllo glicemico. La somministrazione di una dieta iperproteica si è rivelata efficace nel prevenire lo sviluppo di eccesso ponderale e di insulino-resistenza

(57)

L'impatto del trapianto epatico sulla qualità della vita nelle malattie metaboliche da scompenso.

Greco B^{1,2}, Caviglia S², Martinelli D¹, Grimaldi-Capitello T², Liccardo D³, Spada M⁴, Huemer M⁵, Dionisi-Vici C¹

¹UOC Malattie Metaboliche OPBG IRCCS, Roma, Italy, ²UOS Psicologia Clinica OPBG IRCCS, Roma, Italy, ³UOC Epato Gastroent e Nutriz OPBG IRCCS, Roma, Italy, ⁴UOC Ch.epat pancr e trapianto OPBG IRCCS, Roma, Italy, ⁵Divis Metab Univer Children's Hospital, Zurigo, Switzerland

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Nonostante il trapianto epatico (TE) sia sempre più utilizzato come opzione terapeutica nelle malattie metaboliche da scompenso (IT-IEM), sono scarse le conoscenze dell'impatto del TE sulla qualità della vita (QoL). Abbiamo indagato questo aspetto in una coorte di pazienti IT-IEM trapiantati.

METODI/PAZIENTI: Lo studio ha coinvolto 32 pz [15 AO (9 PA,6 MMA),11 UCDs (3 CPS,2 OTC,6 ASA),6 MSUD] sottoposti a TE (età al TE=6.9±7.3 anni). Ai pz e ai genitori è stato richiesto di compilare due questionari: PedsQL e MetabQoL, specifico per IT-IEM.

RISULTATI: Nel confronto pre/post-TE, il PedsQL ha evidenziato un significativo miglioramento nella QoL totale e nel funzionamento fisico, sia dal report dei pz ($p < 0.05$) che da quello dei genitori ($p < 0.001$). Il punteggio totale aumenta nelle OA ($p=0.004$), UCD ($p=0.011$) e MSUD ($p=0.03$), mentre il funzionamento fisico migliora nelle OA ($p=0.001$) e negli UCD ($p=0.006$), ma non nelle MSUD. I pazienti più piccoli (≤ 3 vs > 3 anni) mostrano punteggi significativamente più alti nel funzionamento fisico ($p=0.03$), sociale ($p < 0.001$) e totale ($p=0.007$) rispetto ai più grandi. Il MetabQoL conferma un significativo cambiamento post-TE nel funzionamento fisico e totale, sia dal punto di vista dei pazienti ($p=0.002$), che da quello dei genitori ($p=0.009$), indipendentemente da età e categoria di IT-IEM. Differentemente dal PedsQL, il MetabQoL rileva punteggi post-TE significativamente più alti nell'area mentale (pz $p=0.013$, gg $p=0.03$) e sociale (pz $p=0.02$, gg $p=0.012$). Miglioramenti significativi ($p=0.001-0.04$) sono stati riportati, da pazienti e genitori, anche nelle sottoscale "dieta", "convivenza con IT-IEM", "emozioni riguardo la malattia", "stigma", "gravità percepita"

DISCUSSIONE: Lo studio evidenzia l'impatto positivo del TE sulla QoL nei pz con IT-IEM. I nostri risultati mostrano, inoltre, l'utilizzo promettente del MetabQoL come strumento malattia-specifico

(58)

Screening neonatale e deficit di vitamina B12: modello di presa in carico e descrizione di una casistica

Montanari C¹, Fiori L¹, Degrassi I¹, Alberti L¹, Lucchi S¹, Tonduti D¹, Bonaventura E¹, Agostinelli M¹, Comola G¹, Bosetti A¹, Scopari A¹, Izzo G¹, Arrigoni F¹, Righini A¹, Cereda C¹, Veggiotti P¹, Zuccotti G¹, Verduci E¹

¹O. dei Bambini V. Buzzi, Univ. di Milano, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La vitamina B12 è fondamentale nel neurosviluppo fetale e post-natale. Un deficit da carenza materna durante la gravidanza può essere identificato allo screening neonatale e precocemente trattato. Proponiamo un modello di gestione e follow-up che permetta di descriverne il fenotipo neuro-metabolico, le cause ed il trattamento.

METODI/PAZIENTI:

Da Novembre '21 ad Agosto '22 19 neonati su 51.914 screenati sono stati segnalati al nostro centro dal Laboratorio di Screening Neonatale della Regione Lombardia. La prima visita avviene entro 30 giorni di vita con esami ematici ed urinari, visita neurologica e risonanza magnetica (RM) dell'encefalo con spettroscopia in sonno spontaneo. Vengono indagate le cause del deficit materno e somministrata idrossicobalamina i.m. 1000 mcg a madre e bambino. Sono previsti controlli a 60 giorni e prima del divezzamento, con esami ed eventuale terapia, trimestrali fino a 12 mesi e annuali fino all'età scolare, con RM encefalo e test funzionali neurologici in età prescolare.

RISULTATI:

Dei 17 neonati presi in carico, 11 erano allattati al seno e 12 presentavano un valore di B12 < 400 ng/L, normalizzatosi ad un mese dalla terapia. Alla visita neurologica e alla RM encefalo (effettuata in 6 neonati) non sono emerse anomalie. Di 17 madri (9 asiatiche, 1 mediorientale, 1 ispanica e 6 caucasiche) 16 avevano un intake ridotto, di cui 5 seguivano una dieta latte-ovo-vegetariana non supplementata, 1 con bypass gastrico e 1 con anticorpi anti cellule parietali gastriche positivi.

DISCUSSIONE:

La causa principale del deficit appare essere quella alimentare, facendo emergere l'importanza di strategie di prevenzione, con recall ed interventi dietetici fin dalle prime epoche di gravidanza. La terapia è risultata efficace nel correggere il deficit. Non sono state riscontrate alterazioni cliniche o radiologiche. I risultati del nostro progetto possono definire un modello di gestione medica multidisciplinare di questo deficit.

(59)

Organizzazione dei Centri per l'adulto per Malattie Metaboliche ereditarie in Italia, risultati di una Survey del gruppo MMEA-SIMMESN.

Noto D¹, Sechi A², Urban L³, Brodosi L⁴, MMEA-SIMMESN G⁵

¹UNiversita degli Studi di Palermo, Palermo, Italy, ²Az. Sanitaria Universitaria Friuli C., Udine, Italy, ³SOD Med Int Interdisciplinare Careggi, Firenze, Italy, ⁴IRCCS AOU Bologna, Bologna, Italy, ⁵SIMMESN, ITALIA, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Il numero di pazienti adulti affetti da malattie metaboliche ereditarie (MME) è in aumento esponenziale, tuttavia in Italia le strutture dell'adulto che seguono pazienti affetti da MME sono rare. Nel 2021 all'interno della SIMMESN è nato il gruppo di lavoro sulle malattie metaboliche ereditarie in età adulta (gdl MMEA).

METODI / PAZIENTI:

Allo scopo di capire l'organizzazione attuale dei Centri per l'adulto che seguono MME è stata creata una Survey online che affrontava diversi aspetti, tra cui tipologia di pazienti seguiti e personale a disposizione.

RISULTATI:

Undici Centri hanno compilato la survey con una prevalenza dei Centri del Centro Nord (9) e della Sicilia (2). L'80% è costituito da Centri universitari, ed il 60% si appoggia ad un laboratorio dedicato. Il 90% dei Centri segue più di 50 pazienti ed il 60% più di 100. In totale i Centri hanno dichiarato che i malati rari rappresentano solo il 3.7% della pratica clinica. I pazienti sono relativamente giovani (solo il 10% ha più di 60 anni). La specialità medica più rappresentata è medicina interna o equipollente. Mediamente ogni medico segue circa 50 pazienti (da 20 a 100). I dietisti o specialisti in nutrizione sono fortemente carenti come altre figure quali infermieri dedicati. Si è calcolato che mediamente i Centri accolgono ogni anno il 12.9% di pazienti in più, così da raddoppiare in previsione l'utenza in meno di 10 anni.

DISCUSSIONE:

Questo studio rappresenta una fotografia di come attualmente siano gestiti i pazienti con MME nei Centri dell'adulto in Italia. Mette in evidenza quali siano le criticità e quali i punti deboli sui quali si dovrà lavorare nei prossimi anni.

(60)

Outcome cognitivi e di sviluppo di una coorte italiana di pazienti pediatrici con iperinsulinismo congenito.

Greco B^{1,2}, Caviglia S², Tagliaferri F^{1,3}, Iannuzzi R^{1,4}, Dionisi-Vici C¹, Maiorana A¹

¹UOC Malattie Metaboliche OPBG IRCCS, Roma, Italy, ²UOS Psicologia Clinica OPBG IRCCS, Roma, Italy, ³SCDU Pediatria, Univ Piemonte Orientale, Novara, Italy, ⁴Dipart Pediatria Univ di Roma Torvergata, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'iperinsulinismo congenito (HI) è una rara malattia metabolica che causa ipoglicemie severe e persistenti nell'età neonatale e nella prima infanzia, con un'elevata prevalenza di esiti neurologici.

METODI / PAZIENTI: Settanta pazienti con HI (età media 4.1 anni; range 0.2-17.3 anni), seguiti presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, sono stati sottoposti a valutazioni di sviluppo e cognitive.

RISULTATI: La maggioranza dei pazienti (62.9%) mostra un quoziente cognitivo/di sviluppo (QI/QS) nella norma, e al di sopra della norma nel 4.3%. Il 17.1% si colloca in un range borderline, il 15.7% ottiene un QI/QS deficitario (12.9% di grado lieve, 1.4% moderato, 1.4% grave). Quarantadue pazienti sono stati seguiti longitudinalmente (durata media follow-up 6.2 anni; range 0.4-16.8 anni): nel tempo, il 45% dei pazienti ha mostrato un profilo di funzionamento stabile, la maggioranza dei quali (15/19) con un QI/QS nella norma; il 36% ha mostrato un miglioramento del QI/QS, raggiungendo una/due fasce di prestazione superiore a quella iniziale (9/15 nella norma o sopra la norma). Alcuni pazienti (8/42) hanno invece evidenziato un peggioramento del QI/QS: tali pazienti manifestavano scarsa aderenza terapeutica (4), quadri sindromici (3) e danno neurologico neonatale (1).

DISCUSSIONE: Nella nostra coorte, la maggioranza dei pazienti con HI raggiunge un profilo di sviluppo/cognitivo nella norma, in linea con quanto emerso dal registro internazionale di HI. Ciò è verosimilmente legato non solo alla tempestività della diagnosi, ma anche all'aderenza alle cure da parte del paziente. L'evoluzione positiva del QI/QS al follow-up riscontrata in 1/3 del campione sottolinea l'importanza di includere i pazienti in valutazioni di sviluppo/cognitive periodiche sin dai primi mesi di vita, al fine di poter cogliere precocemente eventuali deficit ed intervenire prontamente mediante training riabilitativi e di potenziamento cognitivo.

(61)

Spettro fenotipico e caratterizzazione biochimica in una ampia coorte di pazienti con sindrome da delezione del mtDNA.

Siri B^{1,2}, Di Nottia M³, Maiorana A¹, Di Mambro C⁴, Bertini E³, Carozzo R³, Drago F⁴, Dionisi-Vici C¹, Martinelli D¹

¹UOC Mal Metab Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy, ²Dip Ped Osped Ped Regina Margherita, Torino, Italy, ³Lab Med Mol Mal Muscol Neurod OBPG, Roma, Italy, ⁴Unit Cardiologia e Aritmie OPBG, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Le “single large scale” delezioni del mtDNA (SLSMDs) sono responsabili della sindrome di Pearson (PS) e della sindrome di Kearns-Sayre (KSS), le malattie da mtDNA più frequentemente diagnosticate nell'infanzia, la cui storia naturale è tuttora poco conosciuta.

METODI / PAZIENTI:

Venti soggetti affetti da SLSMDs sono stati arruolati in uno studio di storia naturale con analisi dettagliata dello spettro fenotipico, del profilo biochimico e studio di correlazione genotipo-fenotipo.

RISULTATI:

I sintomi d'esordio riscontrati più frequentemente sono stati l'anemia nella PS, il deficit di crescita e la ptosi palpebrale nei KSS. Successivamente, la KSS sviluppa un fenotipo multisistemico con coinvolgimento neuromuscolare, difetti di conduzione cardiaca, cardiomiopatia, endocrinopatie e tubulopatia renale. Lo studio dei difetti di conduzione cardiaca ha evidenziato una progressione dei sintomi con necessità di posizionamento di PMK nel 75% dei KSS, un elemento che ha portato alla definizione di raccomandazioni sulla tempistica dell'impianto del pacemaker. Il profilo biochimico mostrava aumento di lattato e alanina nel plasma e nel CSF, un profilo peculiare degli acidi organici urinari associato ad aumento di FGF21 e GDF-15, due nuovi biomarcatori di malattie mitocondriali. L'analisi molecolare ha identificato nella maggioranza dei casi “common deletion” con livelli variabili di eteroplasmia su sangue, urine, muscoli e fibroblasti.

DISCUSSIONE:

Lo studio di questa coorte di pazienti SLSMDs conferma il quadro multisistemico, nell'ambito di uno spettro fenotipico che varia da PS a KSS. Le manifestazioni cardiologiche e neurologiche sono i principali determinanti dell'outcome nella KSS. I classici marcatori mitocondriali insieme alle nuove epatochine aiutano a indirizzare la diagnosi. Lo studio genotipo-fenotipo non ha mostrato alcuna correlazione tra la dimensione della delezione del mtDNA e il fenotipo nella nostra coorte.

(62)

Sne: il percorso di conferma diagnostica ad alto rischio in un centro di riferimento regionale e inter-regionale

Ottobrino S^{1,2}, Olivieri G³, Rizzo C³, Catesini G³, Lepri F², Cotugno G³, Bevivino E³, Novelli A², Giovanniello T^{4,5}, Carducci C^{4,5}, Angeloni A^{4,5}, Di Michele S⁶, De Laurenzi V⁷, Rossi C⁷, Arico M⁸, Dionisi-Vici C³

¹Dip Prev e Biomed, Univ Roma Tor Vergata, Roma, Italy, ²Lab. Genetica Medica, OPBG, Roma, Italy, ³UOC Malattie Metaboliche, OPBG, Roma, Italy, ⁴Patologia Clinica, AOU Policl. Umberto I, Roma, Italy, ⁵Dipart. Med. Sperm., Univ Sapienza, Roma, Italy, ⁶Dip. Ped., Osp. Santo Spirito, Pescara, Italy, ⁷CAST, Uni G.D'Annunzio, Chieti, Italy, ⁸U.O.C. Pediatria Medica, Pescara, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo screening neonatale esteso (SNE) permette di identificare e trattare in fase presintomatica oltre 40 errori congeniti del metabolismo. Riportiamo i risultati della casistica “ad alto rischio” segnalata alla nostra UO negli ultimi tre anni.

METODI / PAZIENTI: 80 neonati sono stati segnalati al nostro Centro dai Laboratori di Screening di Lazio e Abruzzo nel periodo Gennaio 2020 - Settembre 2022. In 31/80 casi il profilo DBS alla nascita è risultato positivo per difetti dell'ossidazione degli acidi grassi (FAOD, 16 VLCAD, 9 MCAD, 1 LCHAD, 4 GAI/SCAD), in 17/80 per galattosemia, in 13/80 per difetti del ciclo dell'urea (UCD, 11 ASS, 2 ASL), in 10/80 per acidurie organiche, OA (7 MMA, 1 GAI, 2 MCD) e in 4/80 per aminoacidopatie (1 MSUD, 3 tirosinemie). Tutti i richiamati sono stati sottoposti a conferma diagnostica con indagini biochimico-metaboliche, studio enzimatico funzionale e analisi genetico-molecolare, guidate dalla positività dello SNE.

RISULTATI: Il protocollo di conferma diagnostica ha confermato la malattia nel 35% (FAOD 44,4%, galattosemia 32%, OA 11,1%, UCDs 7,4%, aminoacidopatie 3,7%), evidenziando una condizione di eterozigosi nel 28,75% (FAOD 42%, UCDs 46,1%, galattosemia 11,7%,) e deficit vitaminici materni nel 7,5% dei casi (4 pz vit B12, 2 pz vit B2). I falsi positivi (FP) sono risultati il 15%. Inoltre, 4/80 casi sono stati segnalati per bassi valori di citrullina e in 1 è stata posta diagnosi di malattia mitocondriale (deficit ATP-asi6).

DISCUSSIONE: L'efficacia dello SNE si basa sull'alto valore predittivo positivo e un basso numero di FP. L'analisi dei nostri dati dimostra l'efficacia di un attento e tempestivo processo di conferma diagnostica che ha permesso di identificare nei soggetti positivi allo SNE anche condizioni che non rientrano nel target iniziale (es. patologie in diagnosi differenziale, difetti vitaminici materni) e, in alcune malattie (VLCAD, ASS) una consistente percentuale di eterozigoti.

(63)

Impatto neurometabolico del trapianto epatico in 6 pazienti affetti da Argininosuccinico aciduria (ASA)

Siri B^{1,2}, Greco B⁵, Martinelli D¹, Liccardo D³, Taurisano R¹, Goffredo B⁴, Caviglia S⁵, Cairoli S⁴, Grimaldi Capitello T⁵, Bianchi R⁶, Maggiore G³, Spada M⁷, Dionisi-Vici C¹

¹UOC Mal Metab Osp Ped Bambino Gesù, Roma, Italy, ²Dip Ped Osped Ped Regina Margherita, Torino, Italy, ³Gastr Epat Nutriz OPBG, Roma, Italy, ⁴Lab Mal Met OPBG, Roma, Italy, ⁵Psic Clinica OPBG, Roma, Italy, ⁶Anestesia e Rianimazione OPBG, Roma, Italy, ⁷Chir Epato-Bilio-Pancr OPBG, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Il trapianto epatico (TE) rappresenta un'opzione terapeutica sempre più utilizzata nei difetti del ciclo dell'urea. Diversamente dalle altre condizioni, l'ASA si caratterizza per un progressivo coinvolgimento neurologico che viene considerato come un potenziale rischio anche dopo il TE. Lo studio riporta l'impatto del TE sull'outcome neurometabolico e sulla qualità di vita (QoL) in 6 pazienti ASA

METODI / PAZIENTI:

Sei pazienti ASA sono stati sottoposti prima e dopo TE (follow-up 5.1 anni) a valutazioni cliniche, neuropsicologiche e ad analisi dei biomarcatori plasmatici e liquorali ($\mu\text{mol/L}$). Post-TE tutti i pazienti hanno liberalizzato l'apporto proteico e sospeso le terapie con scavengers e arginina.

RISULTATI:

I risultati evidenziano post-TE risoluzione delle crisi epilettiche (1 pz) e dei tremori (2/3 pz); miglioramento del livello cognitivo (QI/QS 54.5 vs 70.5, $p=0.03$) con impatto positivo sul quoziente adattivo e sul profilo comportamentale (4/5 pz). Il profilo metabolico post-TE mostra normalizzazione dell'ammonio e della glutammina, riduzione dell'ASA nel plasma (414.8 vs 101.5, $p=0.028$) con concentrazioni invariate a livello liquorale (465.5 vs 413.5); la citrullina rimane invariata nel plasma (165.5 vs 161.5) mentre risulta ridotta a livello del liquor (23.5 vs 11; $p=0.0095$). La QoL analizzata tramite PedsQoL (77 vs 83, $p=0.03$) e MetabQoL (52.3 vs 71.8, $p=0.03$) dimostra miglioramenti significativi con entrambi gli strumenti.

DISCUSSIONE:

Il TE si dimostra efficace per il trattamento dell'ASA, evidenziando un impatto positivo sul profilo neurologico, cognitivo, comportamentale e sulla QoL. Dal punto di vista metabolico tutti i pz hanno potuto interrompere i trattamenti dietetici e farmacologici senza ricorrenza di iperammoniemia e con riduzione significativa dei biomarcatori nel plasma. La persistenza di livelli elevati di ASA nel liquor sembra indipendente dalla favorevole evoluzione neurologica post-TE della malattia.

(64)

Efficacia del trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella malattia di Krabbe presintomatica

Massese M^{1,4}, Dionisi-Vici C¹, Nicita F², Bertini E², Boenzi S¹, Piemonte F², Pro S³, Longo D⁵, Greco B⁶, Merli P⁷, Pagliara D⁷, Locatelli F⁷, Deodato F¹

¹UOC Mal Metab, Osp Ped Bambin Gesu IRCCS, Roma, Italy, ²UO Mal Musc, Osp Ped Bambino Gesu IRCCS, Roma, Italy, ³UO Neurofisiol, Osp Ped Bamb Gesu IRCCS, Roma, Italy, ⁴Univ Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy, ⁵UO Neuroradiol, Osp Ped Bamb Gesu IRCCS, Roma, Italy, ⁶UO Psic Clin, Osp Ped Bambino Gesu IRCCS, Roma, Italy, ⁷Dip Emat Onc Ped, Osp Ped Bamb Gesu IRCCS, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La malattia di Krabbe è una leucodistrofia da accumulo lisosomiale dovuta alla ridotta attività della galattocerebrosidasi e al conseguente accumulo di galattosil-sfingosina che comporta alterata sintesi/omeostasi della mielina. L'exitus avviene di norma nei primi 2-3 anni di vita. L'unica terapia disponibile è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), la cui efficacia è fortemente condizionata dall'epoca in cui viene realizzato.

METODI / PAZIENTI:Presentiamo il caso di una paziente che ha ricevuto diagnosi in epoca neonatale grazie ad un caso indice familiare e sottoposta a TCSE da cordone a 3 mesi di vita, in fase presintomatica. Descriviamo i risultati della valutazione a distanza di 4 anni.

RISULTATI:Lo studio dei chimerismi ha mostrato attecchimento completo del graft in 30 giorni, con attività GALC normalizzata a 50 giorni e rimasta invariata a tutti i controlli successivi. I livelli di esosil-sfingosina si sono ridotti dopo 5 mesi e si sono mantenuti inferiori alla norma fino all'ultima valutazione. Le RMN seriate hanno mostrato iperintensità della sostanza bianca profonda T2 a 12 mesi, regredita quasi totalmente al controllo a 4 anni. La neurografia ha confermato i segni di polineuropatia demielinizzante sensitivo-motoria già evidenti alla prima valutazione, con lieve peggioramento distale dei nervi motori. I BAEPs hanno mostrato scarsa definizione della V onda. A 15 mesi ha presentato una epilessia focale responsiva alla terapia con silenzio critico negli anni successivi. Alla valutazione funzionale evidenza solo di un lieve ritardo nelle acquisizioni delle tappe dello sviluppo psicomotorio; la valutazione cognitiva mediante Griffiths scale a 4 anni ha mostrato un QS pari a 84 indicativo di sviluppo borderline.

DISCUSSIONE:Il nostro caso conferma che il TCSE è in grado di modificare radicalmente la storia naturale della malattia di Krabbe infantile se effettuato prima della comparsa dei sintomi di interessamento centrale.

(65)

Dalla clinica al laboratorio: nuovi meccanismi di azione di empagliflozin per diminuire i livelli di 1,5-anidroglicucitolo plasmatico

De Bernardi M^{1,2}, Rodella G¹, Dianin A¹, Coacci S¹, Da Prato G³, Monge I^{1,4}, Carcereri S¹, Zago G⁵, Tamassia N⁸, Donini M⁸, Cassatella M⁸, Burlina A⁶, Piacentini G⁵, Veiga Da Cunha M⁷, Bordugo A¹
¹UOS Mal Metab Ered, AOUI Verona, Verona, Pz.le Stefani 1, 37126, Verona, Italy, ²Dip. Med. Mol e Biotec, AOU Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy, ³Div. Endoc, Diab e Metab, AOUI Verona, Pz.le Stefani 1, 37126, Verona, Italy, ⁴AISMME aps, P.za Frugose 4, 37122, Verona, Italy, ⁵Dip. Mat Inf, U. di Pedi, OAUI Verona, Pz.le Stefani 1, 37126, Verona, Italy, ⁶UOC Mal Metab Ered, AOU Padova, Via Orus 2B, 35128, Padova, Italy, ⁷Gr de Rech Metab, Duve Inst, UC Louvain, Brussels, Belgium, ⁸Dip di Med, Univ di Verona, Verona, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2/SLC5A2), come Empagliflozin, inibiscono il riassorbimento renale di glucosio; la glicosuria era considerata l'unico effetto inibente il riassorbimento di 1,5-anidroglicucitolo (1,5-AG), agendo secondo recenti studi su SGLT5. Il calo di 1,5-AG plasmatico (pl) migliora conta e funzione dei neutrofili e qualità di vita.

METODI / PAZIENTI: Studio retrospettivo su terapia con Empa per 12 mesi a 0,8 mg/kg/die in paziente 1 (P1) e 0,4 mg/kg/die in paziente 2 (P2), entrambi affetti da GSD1b.

RISULTATI: Pur in assenza di glicosuria in P1 1,5-AG pl si è ridotto dell'81%, neutrofili da 1150/μl a 1540/μ (GCS-F 4,8 ug/kg/day), normalizzato respiratory burst e migliorati i sintomi. P2 ha mostrato invece glicosuria in tre rilevazioni e più rapida riduzione del 79% di 1,5-AG pl, neutrofili da 130/μl a 670/μl (GCS-F 2,47 ug/kg/day), normalizzazione respiratory burst e miglioramento sintomi. Apporto glucidico in P1 da 5.2 a 5.7 mg/kg/min, ridotto in P2 da 4,5 a 3,6 mg/kg/min.

DISCUSSIONE: Il paziente P1 non ha mai avuto glicosuria pur con Empa presente nelle urine ed essendo state escluse varianti in SLC5A2 e MAP17 (regolatore) che avrebbero potuto ridurre efficacia. La mancanza di glicosuria potrebbe essere dovuta a valori di glicemia mai particolarmente elevati. P2 ha avuto glicosuria assente in fasi di volontaria riduzione alimentare. Ipotizziamo che, nonostante l'assenza di glicosuria in P1, l'1,5-AG sia calato perchè Empagliflozin agisca anche direttamente su SGLT5 inibendo il riassorbimento di 1,5-AG; EMPA avrebbe su SGLT5 sia un effetto inibitorio indiretto, più intenso, dovuto alla glicosuria (da inibizione SGLT2) che diretto. La presenza di entrambi gli effetti migliora la risposta (vedasi decalage più rapido in P2) per cui aumentare i valori glicemici con un timing più ragionato di assunzione di Empa in relazione ai pasti/glucidi potrebbe incidere sulla glicosuria amplificando l'effetto finale.

(66)

Identificazione dell'acidemia malonica e metilmalonica combinata mediante sne: caratterizzazione biochimica e molecolare

Sauro P¹, Taggiasco L¹, Pavanello E¹, Guaraldo V¹, Mussa A¹, Puccinelli M², Chiesa N³, Spada M³, Porta F³
¹SS Screening prenatale e neonatale, OIRM, Torino, Italy, ²SC Biochimica clinica, Osp Molinette, Torino, Italy, ³SC Pediatria, OIRM, Torino, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:L'acidemia malonica e metilmalonica combinata (CMAMMA), rara malattia metabolica a trasmissione autosomica recessiva, è caratterizzata da mutazioni nel gene *ACSF3* (*AcylCoA synthetase family member 3*, 16q24.3). L'enzima codificato è responsabile della biosintesi degli acidi grassi nei mitocondri e converte sia l'acido malonico (MA) in malonil-CoA che l'acido metilmalonico (MMA) in metilmalonil-CoA. Il fenotipo clinico è altamente eterogeneo e varia tra quadri *mild* o asintomatici nell'infanzia (acidosi metabolica, distonia, ritardo dello sviluppo e della crescita) e sintomi neurologici nell'età adulta (convulsioni, declino cognitivo, problemi di memoria e psichiatrici).

METODI/PAZIENTI:Lo screening neonatale esteso (SNE) su DBS è eseguito in spettrometria di massa (MS) *tandem* e gli acidi organici urinari in gascromatografia-MS. Il caso in esame è un bambino nato da genitori consanguinei alla 41^o settimana di gestazione con peso di 3790g.

RISULTATI:A 48h di vita sono stati rilevati su DBS: C3=5,56µM (v.n.< 4), C3DC\C4OH=0,24µM (v.n.< 0,43), C16:1OH=0,17µM (v.n.< 0,14) e MMA=58µM (v.n.< 3). A 11 e a 39 giorni di vita MMA e MA urinari sono risultati aumentati: 1165µM/mMCrea (v.n.< 20,1) vs. 354µM/mMCrea (v.n.< 13,8) e 828µM/mMCrea (v.n.< 18) vs. 464µM/mMCrea (v.n.< 14,3), rispettivamente. La mutazione c.451G>T [p.(Glu151*)] è presente in omozigosi.

DISCUSSIONE:In seguito a SNE positivo sono state escluse le acidemie metilmaloniche e il deficit di vitamina B12. Una caratteristica distintiva di CMAMMA prevede concentrazioni urinarie di MMA maggiori di MA. La mancanza di un fenotipo clinico ben definito, pur in presenza di un profilo biochimico caratteristico, incentra la diagnosi sull'analisi genetica. Nel mondo sono noti più di 50 pazienti, ma la prevalenza è probabilmente sottostimata. CMAMMA è una condizione benigna, considerabile anche solo un fattore di rischio per la manifestazione di sintomi in presenza di fattori scatenanti ambientali o genetici.

(67)

Il profilo dei sulfatidi su plasma e DBS nelle malattie neurometaboliche: utilizzo di un nuovo metodo UHPLC-MS/MS

Sidorina A¹, Catesini G¹, Rizzo C¹, Boenzi S¹, Martinelli D¹, Deodato F¹, Dionisi Vici C¹

¹UOC Mal Met, Osp Ped Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:Le malattie neurometaboliche (MNM) causano quadri multisistemici con prevalente neurodegenerazione. La diagnosi precoce, anche attraverso SNE, permette nelle forme trattabili di prevenire e contrastare la progressione della malattia. I sulfatidi, glicolipidi contenenti un gruppo solfato, si accumulano nella leucodistrofia metacromatica (MLD) e ne rappresentano il biomarcatore diagnostico. Riportiamo i dati ottenuti dalla misurazione dei sulfatidi plasmatici in una coorte di pazienti affetti da MNM.

METODI / PAZIENTI:Abbiamo raccolto campioni di plasma e DBS da 101 pazienti MNM [MLD (3 naive, 2 post trattamento); 6 Krabbe (3 naive, 1 pre/post trapianto, 2 forme atipiche); Fabry; Gaucher; ASMD; NP-C; Wolman/CESD; GM1; GM2; perossisomiali (X-ALD, PBD), sindrome MEDNIK/MEDNIK-like (AP12S1/AP1B1 proteine del traffico intracellulare)]. L'analisi multiplex di 4 sulfatidi (C18, C16, C16:1-OH e C16-OH) è stata effettuata con un nuovo metodo UHPLC accoppiato a spettrometria di massa tandem.

RISULTATI:Nella MLD i 4 sulfatidi sono risultati aumentati in tutti i pazienti naive, più elevati nella forma infantile rispetto alla forma giovanile. I 2 pz MLD trattati [terapia genica/trapianto cellule staminali ematopoietiche (TCSE)] mantengono valori aumentati di C18 e C16:1-OH con livelli di C16 e C16-OH borderline. Nella Krabbe è aumentato il sulfatide C18, sia nei casi naive sia dopo TCSE; nei 2 pz con forma mild/atipica il profilo è normale. I pazienti MEDNIK/MEDNIK-like hanno un aumento isolato del C16. In tutte le altre MNM i valori dei sulfatidi sono risultati nella norma.

DISCUSSIONE:Lo studio ha confermato la presenza di un profilo anomalo dei sulfatidi plasmatici nella MLD e ha identificato nella malattia di Krabbe e nella sindrome MEDNIK/MEDNIK-like la presenza isolata di sulfatide C18 e C16. Questo nuovo metodo diagnostico risulta potenzialmente applicabile anche allo screening neonatale e al monitoraggio terapeutico di alcune MNM.

(68)

Casi di deficit di 3-metilcrotonil-coA carbossilasi a confronto: biochimica, genetica e fenotipo

Santoro L¹, Graci S¹, Bellavia V¹, Arena R¹, Aronica T¹, Castana C², Caserta M², Di Fiore A², La Fata S², Cardella F²

¹CNS Sicilia Occ Osp Ped G Di Cristina, Palermo, Italy, ²CRR Malattie Metab Osp G Di Cristina, Palermo, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit isolato di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (MCCD) è una malattia AR che coinvolge il metabolismo della Leucina, causata da mutazioni in *MCCC1* o *MCCC2*, codificanti per le subunità α e β di MCC. L'MCCD è frequentemente riscontrata nei programmi di screening neonatale esteso (SNE) in spettrometria (TMS). Il fenotipo varia da assenza di sintomi a ritardo di crescita e deficit neurologici fino all'*exitus*.

METODI /PAZIENTI: Confrontiamo il fenotipo con i dati biochimici e molecolari di 3 neonati affetti da MCCD identificati allo SNE con aumento di C5OH. La conferma biochimica e il *follow up* sono stati eseguiti in TMS e GC-massa.

RISULTATI: I tre neonati sono stati richiamati per alterazione di C5OH. Il profilo degli Acidi organici urinari ha mostrato fenotipo biochimico caratteristico con elevata escrezione di acido 3-idrossi isovalerico (HIVA) e 3-metilcrotonilglicina (3-MCG).

Caso 1: eterozigote per variante VUS gene *MCCC1* c.1330 C>T p(Arg444 Cys) Valori di C5OH 2-2,5 volte il cutoff. Assenza di sintomi clinici, non è stata effettuata terapia

Caso 2: eterozigote composto per variante patogenetica c.1150-1G>A e per variante VUS c.1423G>A del gene *MCCC2*. Valori di C5OH 5-6 volte il cutoff. Assenza di sintomi clinici, in terapia con carnitina.

Caso 3: valori di C5OH 10 volte il cutoff allo SNE; assenza di acidosi e iperammoniemia, con buone condizioni cliniche al *follow up*. Progressivo incremento dei valori di C5OH fino a 30 volte il cutoff malgrado la terapia tempestiva con biotina, acido folico e carnitina. Pertanto è stata avviata dieta ipoproteica con miscela aminoacidica povera di Leucina. Omozigote variante c.622C>T p.(Gln208*) di *MCCC2* non descritta in letteratura che determina un codone di stop. La dietoterapia ha ridotto significativamente i valori di C5OH e migliorato il profilo degli acidi organici.

DISCUSSIONE: I nostri dati confermano la variabilità fenotipica della MMCD e suggeriscono l'esistenza di una correlazione genotipo/fenotipo

(69)

Tyrosinemia tipo 1 in neonato con familiarita` per aciduria metilmalonica con omocistinuria (cbl c):case report

Cardinali R¹, Lore T¹, Petruzzelli V¹, Giannoccaro M¹, Tummolo A², De Giovanni D², Simonetti S¹
¹Centro Regionale Screening Neonatale -, Bari, Italy, ²Malattie Metaboliche e Genetiche, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La tirosinemia di tipo 1 (OMIM# 276700; TYR1) è un difetto del metabolismo della tirosina causata dal deficit dell'enzima fumarilacetoacetato idrolasi (FAH). Riportiamo il caso di un neonato con diagnosi di TYR1 formulata allo screening neonatale.

METODI / PAZIENTI:

Neonato a termine, peso nella norma. Anamnesi familiare positiva per consanguineità, secondogenita, primogenito affetto da aciduria metilmalonica con omocistinuria (Cbl C). **RISULTATI:**Lo screening neonatale ha rilevato elevati livelli di succinilacetone con valori normali di tirosina e di metionina. Gli esami ematochimici hanno rivelato un lieve aumento delle transaminasi e della bilirubina, un significativo aumento di ammonio e alfa-fetoproteina (AFP) e una severa coagulopatia. L'emogas analisi ha evidenziato una lieve acidosi metabolica. L'analisi degli aminoacidi plasmatici ha rivelato un importante aumento della tirosina e della metionina. L'analisi degli acidi organici urinari ha rivelato un significativo aumento dell'escrezione di succinilacetone, 4-idrossifenil-acetato, 4-idrossifenil-lattato, 4-idrossifenil-piruvato e la presenza di N-acetiltirosina. Analisi molecolare del gene FAH in corso.

RISULTATI:

Lo screening neonatale ha permesso di diagnosticare la TYR1 in uno stadio asintomatico. Il dosaggio del succinilacetone in associazione al dosaggio della tirosina aumenta significativamente la specificita` per la diagnosi di TYR1. Il trattamento precoce ha consentito l'immediato avvio della terapia prevenendo l'insorgenza di sintomi epatici e renali. Attualmente le condizioni generali del paziente sono buone.

DISCUSSIONE:

Abbiamo presentato un caso di TYR 1 diagnosticato allo screening neonatale, con anamnesi familiare positiva per aciduria metilmalonica con omocistinuria, ma storia familiare negativa per TYR1. La diagnosi precoce di TYR1 ha consentito di impostare tempestivamente la terapia, di prevenire le complicanze e di formulare una consulenza genetica familiare.

(70)

Esito dei primi cinque anni di screening neonatale esteso centralizzato per la regione puglia

Lore T¹, Cardinali R¹, Giannoccaro M¹, Petruzzelli V¹, De Giovanni D², Tummolo A², Simonetti S¹
¹Centro Regionale Screening Neonatale -, Bari, Italy, ²Malattie Metaboliche e Genetiche, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Dal 1 gennaio 2017, tutti i bambini nati in Puglia, tra le 48 e le 72 ore di vita vengono sottoposti allo screening neonatale esteso (SNE), secondo la legge 167 del 2016. Lo SNE consente di diagnosticare precocemente difetti nel metabolismo degli acidi grassi, difetti nel metabolismo degli amminoacidi, difetti del ciclo dell'urea, acidemie organiche, difetto del metabolismo della biotina, difetto del metabolismo del galattosio.

METODI / PAZIENTI:

I campioni biologici (DBS neonatali) raccolti dalle neonatologie della regione vengono inviati quotidianamente al Centro Regionale Screening Neonatale del Giovanni XXIII - Policlinico di Bari. I DBS sono analizzati con tecniche di spettrometria di massa tandem (LCMS/MS) e di immunofluorimetria capaci di evidenziare alterazioni direttamente riferibili ad una malattia congenita diagnosticabile e trattabile.

RISULTATI:

Sono state effettuate 144 diagnosi di errori congeniti del metabolismo, con un'incidenza totale calcolata di 1:1125 nati vivi. Le condizioni più frequenti sono state attribuite a difetti del metabolismo degli amminoacidi (~63%) e in particolare si contano 64 Iperfenilalaninemie, 10 Fenilcheturie classiche e 12 difetti del ciclo dell'urea.

DISCUSSIONE:

La capacità di diagnosticare precocemente i neonati affetti da tali patologie, prima dell'insorgenza dei sintomi, consente di intraprendere tempestivamente un percorso terapeutico e una dieta congrua che migliorando la prognosi e la qualità della vita.

(71)

Stato epilettico con exitus in epilessia sintomatica di leucodistrofia correlata a Malattia di Pompe ad esordio infantile (IOPD)

Menni F¹, Vizziello P¹, Mariani S², Scali M², Dilena R¹, Furlan F¹

¹Fond IRCCS Ca'Granda Osp Mag Policlinico, Milano, Italy, ²Univ degli Studi di Milano, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La malattia di Pompe ad esordio infantile (IOPD) è una malattia neuromuscolare da deficit di alfa glucosidasi acida. Con la terapia sostitutiva enzimatica (ERT) l'aspettativa di vita è aumentata, ma è emerso un fenotipo neurologico centrale.

METODI / PAZIENTI: Riportiamo il caso di un maschio con diagnosi di IOPD a 3 mesi. A 4 mesi avviata ERT con recupero clinico. Lo sviluppo psicomotorio proseguiva normale sino 6 aa quando il QI risultava 79 ai limiti inferiori, WPPSI-IV. Seguiva lento deterioramento psicomotorio: a 11 anni il QI ridotto a 56. La RM encefalo documentava leucodistrofia, l'EEG attività di fondo diffusamente rallentata, i potenziali evocati rallentamento della conduzione centrale e l'elettromiografia marcati segni di sofferenza miogena con scariche ripetitive ad alta frequenza.

RISULTATI: A 16 aa crisi epilettica focale e inizia levetiracetam. All'EEG si aggiungevano onde aguzze frontali intercritiche. A 18 aa accesso in PS per vomito e rallentamento, la TAC encefalo risultava negativa. Dopo 5 gg crisi focali con alterazione di consapevolezza (correlato motorio di deviazione di capo occhi verso destra): all'EEG stato epilettico con onde lente aguzze in emisfero sinistro, trattato con carico aggiuntivo di levetiracetam. Alla RM encefalo atrofia sottocorticale nell'ambito della nota leucoencefalopatia e diffusa alterazione corticale posteriore sinistra. Successiva comparsa di crisi tonico-cloniche generalizzate, senza risposta a midazolam e lacosamide. Il paziente decedeva a 1 mese dal ricovero. Negato il riscontro autoptico.

DISCUSSIONE: i bambini con IOPD sopravvissuti con ERT possono sviluppare già in epoca infantile una leucodistrofia evolutiva associata a progressivo deterioramento neurologico ed epilessia. Ad oggi sono noti altri 5 pz con epilessia. Il nostro caso deceduto per stato epilettico come causa di morte terminale va ad ampliare la casistica e fornisce ulteriori dettagli clinici, neuroradiologici ed neurofisiologici.

(72)

Trapianto di fegato nelle malattie metaboliche: istologia del fegato nativo e follow-up istologico del fegato trapiantato

Porta F¹, Pinon M¹, Calvo P¹, Romagnoli R¹, Spada M¹

¹AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: il trapianto di fegato rappresenta una valida opzione terapeutica in diverse malattie metaboliche ereditarie (MME). A seconda della condizione di base, il trapianto di fegato può consentire la guarigione clinica (e talora biochimica) della malattia o la sua mitigazione con miglioramento della prognosi. Tuttavia, pochi dati sono disponibili riguardo l'istologia sia del fegato nativo sia nel fegato trapiantato nelle diverse malattie metaboliche.

METODI / PAZIENTI: dal 1999, 19 pazienti con MME sono stati trapiantati presso il Centro di Torino. Essi erano affetti da acidemia metilmalonica (MMA, n=4, età al trapianto 2 anni), difetti prossimali del ciclo dell'urea (pUCD, n=4, età al trapianto 15 mesi), citrullinemia (ASS, n=1, età al trapianto 5 anni), argininosuccinico aciduria (ASA, n=1, età al trapianto 18 mesi), leucinosi (MSUD, n=3, età al trapianto 2,5 anni), glicogenosi Ia (GSDIa, n=3, età al trapianto 2,5 anni), glicogenosi III (GSDIII, n=1, età al trapianto 6 anni), tirosinemia I (TyrI, n=1, età al trapianto 15 mesi) e latosterolosi (L, n=1, età al trapianto 8 anni).

RISULTATI: i fegati nativi presentavano prevalentemente 1) fibrosi nel 33% (MMA, pUCD, ASS, ASA), 2) cirrosi nel 17% (L, TyrI, GSDIII), 3) steatosi nel 17% (pUCD, MSUD, GSDIa) e 4) non anomalie maggiori nel 33% (MSUD, GSDIa). Le biopsie protocollari a 6-12 mesi dal trapianto e a lungo termine hanno evidenziato problematiche sovrapponibili a quelle osservate nel trapianto di fegato in altre malattie, ad eccezione dell'ASA in cui si osservavano segni di fibrosi superiori a quelli riferibili a rigetto.

DISCUSSIONE: nonostante l'età precoce al trapianto, lo studio ha evidenziato anomalie istologiche maggiori in circa il 70% dei fegati nativi; MSUD e GSDIa presentavano minore compromissione istologica epatica. Il follow-up istologico a lungo termine suggerisce attento monitoraggio in tutte le MME sottoposte a trapianto con speciale attenzione all'ASA.

(73)

Diagnosi di CblC a 17 anni e sospensione della dialisi: quando una diagnosi ti cambia la vita.

Menni F¹, Mariani S², Scali M², Paganini S¹, Ardissino G¹, Cereda C³, Furlan F¹

¹Fond IRCCS Ca'Granda Osp Mag Policlinico, Milano, Italy, ²Univ degli Studi di Milano, Milano, Italy,

³Lab Rif Reg SNE-MME, Osp V Buzzi, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La sindrome emolitico uremica (SEU) è una microangiopatia trombotica (TMA) con trombocitopenia, emolisi, danno renale acuto e multiorgano. La forma atipica (aSEU), meno comune può essere causata da alterazione del metabolismo della cobalamina (CblC).

METODI / PAZIENTI: Ragazza di 17 aa, anamnesi muta, in PS per febbre, cefalea, oligoanuria, ipertensione arteriosa stadio II. Riscontro di anemia emolitica con trombocitopenia e insufficienza renale (creatinina 7.89mg/dl), disfunzione contrattile ventricolo sinistro, ipercogenicità corticale renale. La biopsia renale è diagnostica per SEU. Escluse le cause frequenti di aSEU (STEC, deficit ADAMTS13). Per persistenza di anemia severa e oligoanuria iniziata emodialisi (HD) con supporto emodinamico, emotrasfusioni, eritropoietina. La terapia con Eculizumab non dà beneficio.

RISULTATI: A 3 mesi dall'avvio della HD presa in carico presso Policlinico di Milano. Posta diagnosi di CblC per iperomocisteinemia (237 umol/L vn < 15), acido metilmalonico (MMA) plasmatico 46,8 uMol/L (vn < 4) e urinario 50 mmol/mol creat ur (vn < 2) e conferma molecolare (eterozigosi composta del gene MMACHC, varianti c.271dup + c.388TC). Dopo 23 gg di terapia specifica con Idrossocobalamina 10 mg/die ev, betaina 6 g/die, acido folico miglioramento del quadro biochimico: omocisteina 21,4 umol/L, urea 109 (vn 15-50), creatinina 4,3 mg/dl (vn 0,55-0,96), MMA plasmatico 0,21 uMol/L e urinario 50,7 mmol/mol creat ur. A circa 2 mesi è stata sospesa HD; creatinina normale a 1 anno (creat 1,2 mg/dl- urea 56 mg/dl). Persiste ipertensione controllata con farmaci.

DISCUSSIONE: Le forme di aSEU CblC correlate sono più frequenti in età neonatale ed infantile. E' tuttavia noto l'esordio in seconda infanzia (Menni et al doi.org/10.1155/2017/2794060). Questo caso sottolinea la possibilità di revertire un danno renale anche dopo mesi dall'esordio e supporta l'importanza di escludere CblC in ogni paziente con un quadro di anemia microangiopatica

(74)

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

Saielli L¹, Mauri A², Alfei E³, Parazzini C³, Di Lauro A¹, Antonelli L¹, Guidi L¹, Bonaventura E³, Alberti L¹, Cattaneo E⁴, Spaccini L⁴, Veggiotti P³, Cereda C¹

¹LRRSN, Osp dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italy, ²Dip Sci Bioch Clin, Osp Sacco Univ Milan, Milano, Italy, ³Unit Ped Neurol Osp Bambini V Buzzi, Milano, Italy, ⁴Unit Gen Medica Osp Bambini V Buzzi, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La S. di Menkes è un disturbo del metabolismo del rame con ereditarietà recessiva x-linked (gene ATP7A) e caratterizzata da progressivo deterioramento neurologico, ritardo della crescita, ipotonia, convulsioni e anomalie del tessuto connettivo (capelli radi a “filo di ferro”). Il deficit di Aminoacilasi 1 (ACY1) è un raro difetto congenito causato da una mutazione omozigote nel gene ACY1 con sintomi neurologici quali ritardo psicomotorio, convulsioni, ipotonia e dall’escrezione di aminoacidi N-acetilati.

METODI / PAZIENTI:paziente nato a 36+4 EG dopo una gravidanza normale, genitori non consanguinei, familiarità negativa. A 4 mesi il paziente manifesta episodi di ipomotilità progressiva, arresto psicomotorio, convulsioni farmacoresistenti. La valutazione genetica e neurologica ha mostrato alterazioni dei capelli, facies tipica, iporeattività, irritabilità, grave plagiocefalia, strabismo, nistagmo, ipotonia assiale. La RMN evidenzia estese lesioni tumefattive asimmetriche della sostanza bianca temporale, parietale e occipitale.

RISULTATI:l’analisi degli acidi organici urinari in Gascromatografia-Spettrometria di massa ha rilevato escrezione di derivati N-acetilati di metionina, acido glutamico, alanina, glicina, leucina, valina e isoleucina, profilo caratteristico per il deficit di ACY1. I bassi livelli di ceruloplasmina e di rame sierico erano suggestivi per S. di Menkes. L’analisi genetica ha identificato una nuova variante nel gene ATP7A, portando a diagnosi di S. di Menkes e concomitante presenza della variante omozigote ACY1 causa del deficit di ACY1.

DISCUSSIONE: le caratteristiche cliniche neonatali della S. di Menkes non sono specifiche e spesso non sufficienti per sospettare questa rara patologia. In questo particolare caso la sintomatologia clinica parzialmente sovrapposta a quella del Deficit di ACY1 ha probabilmente contribuito alla complessità diagnostica della S. di Menkes e alla gravità del quadro clinico del paziente.

(75)

Mucopolisaccaridosi 3d: manifestazioni endocrinologiche nella sindrome di sanfilippo

Cerruto C¹, Timpanaro T², Sapuppo A^{1,2}, Leone G², Smilari P², Fiumara A^{1,2}

¹CRR MET, UO Cl Ped, Univ Catania, Catania, Italy, ²UO Cl Ped, Univ Catania, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La mucopolisaccaridosi (MPS) III, malattia da accumulo lisosomiale dovuta al deficit di N-acetilglucosamina-6-solfatasi, è nota per gli effetti che l'accumulo dei mucopolisaccaridi ha su sistema nervoso, muscolo-scheletrico, respiratorio e cardiovascolare. Ad oggi gli studi presenti in letteratura non hanno mai rilevato gli aspetti endocrinologici che, come la nostra esperienza ha dimostrato, potrebbero essere anch'essi presenti.

METODI / PAZIENTI:Riportiamo il caso di una bambina giunta alla nostra osservazione nel 2018 per regressione psicomotoria, note dismorfiche, ipofonesi ed assenza di prassie linguo-bucco-facciali. Dato il sospetto clinico e gli aumentati livelli dei mucopolisaccaridi urinari è stato eseguito screening biochimico su Dried Blood Spot risultato negativo per MPS I, II, IIIA e indagine molecolare per MPS IIID (omozigosi *c1019>G p.K340R*).

RISULTATI:Al follow up, per la comparsa di crisi d'assenza e peggioramento dell'ipofonesi sono stati eseguiti diversi accertamenti con riscontro di TSH 20 µg/L, fT4 7,6 pmol/L, anticorpi antitireoperossidasi 1555 UI/ml e diagnosi di tiroidite, per cui veniva intrapresa terapia sostitutiva ormonale. Tuttavia, ad un successivo controllo ecografico veniva documentato aumento di volume, iperecogenicità e disomogeneità della tiroide con nodulo di circa 2 cm, analizzato poi istopatologicamente e risultato essere carcinoma papillifero TIR 4.

DISCUSSIONE:Il carcinoma papillifero della tiroide è un tumore piuttosto raro in età pediatrica. Sembrerebbe ipotizzabile un possibile ruolo patogenetico dei mucopolisaccaridi accumulati. Sulla base di questa osservazione suggeriamo di inserire uno screening endocrinologico completo nel follow up delle MPS, includendo nel team interdisciplinare una figura esperta in tale ambito. Ciò permetterebbe una valutazione più completa con miglioramento delle cure di supporto, ad oggi le sole disponibili per molte forme di MPS, in attesa di trattamenti futuri.

(76)

Iperammoniemie a confronto: non sempre è una malattia metabolica

Furlan F¹, Bonarrigo F¹, Panigada M¹, Grasselli G¹, Cacioppola A¹, Mariani S², Cereda C³, Menni F¹
¹Fond IRCCS Ca'Granda Osp Mag Policlinico, Milano, Italy, ²Univ degli Studi di Milano, Milano, Italy,
³Lab Rif Reg SNE-MME, Osp V Buzzi, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'iperammoniemia "life threatening" può verificarsi ad ogni età per iperproduzione (overgrowth batterico) o difettoso smaltimento (deficit ciclo urea-UCD-congenito o secondario). Esponiamo 2 casi di iperammoniemia in adulto.

METODI / PAZIENTI: Paziente (pz)1, maschio, 59aa, trapianto (TX) bipolmonare per insufficienza respiratoria cronica. A 13 gg dal TX rallentamento psicomotorio imputato a terapia antidepressiva. Deterioramento fino al coma in 15°gg: EEG, TC, RMN, liquor mostrano grave sofferenza e edema cerebrale. Ammonio in 17°gg: 483 umol/L (vn < 40). Inizia emodiafiltrazione e terapia con scavenger. Pz2, maschio, sano, 76aa. In PS per disartria e rallentamento: TC encefalo negativa, ammonio 88 umol/L. Inizia terapia con lattulosio. Per oscillazioni dello stato di coscienza e deterioramento grave dopo 8gg di terapia controlla ammonio: 144umol/L. Inizia emodialisi.

RISULTATI: Nel pz1 escluso UCD e riscontrata positività per Mycoplasma Hominis e Ureaplasma parvum. Nonostante riduzione iperammoniemia in terapia antibiotica specifica, il pz decede dopo 5gg di coma iperammoniemico. Nel pz2 diagnosi biochimica di UCD (acido orotico 1004 mmol/mol creat ur vn.0,14-2,35, glutamina 1723 umol/L, deplezione arginina e citrullina). In corso molecolare. Il pz decede prima di iniziare terapia specifica.

DISCUSSIONE: I nostri casi sottolineano come nell'adulto l'alterazione dello stato di coscienza o la conclamata encefalopatia devono prevedere dosaggio immediato dell'ammonio, esami per una corretta diagnosi differenziale e pronto trattamento per prevenire l'evoluzione sfavorevole. L'iperammoniemia da infezione da ureaplasma è una complicanza mortale nota nei pz con Tx e immunodepressi: è pertanto necessario introdurre la ricerca di batteri specifici con PCR nei protocolli. Va sempre ricordato inoltre che i difetti congeniti del metabolismo (UCD) possono esordire in qualunque epoca della vita anche in pazienti con anamnesi muta.

(77)

SOGLIA RETEST (RT) E RECALL (RC) NEL PROTOCOLLO PER FIBROSI CISTICA (FC): CALCOLO RETROSPETTIVO

Orioli T¹, Camera E¹, Campana S¹, Dolce D¹, Ravenni N¹, Taccetti G¹

¹Centro Fibrosi Cistica, AOU Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo screening neonatale per la diagnosi Fibrosi Cistica (FC) prevede il dosaggio della tripsina immunoreattiva (IRT) a 48-72h di vita. I valori di cut-off al 99° (RETEST, RT) e al 99.5° (RECALL, RC) centile vengono calcolati ogni 4 mesi o 12 mila nati. Se $IRT \geq RC$, il neonato viene richiamato ad un secondo controllo che può portare alla diagnosi di FC o di CFSPID (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis). Il numero di neonati richiamati a un secondo controllo (IRT su secondo campione o Test del sudore) sono il 55-60%. Lo scopo di questo lavoro è cercare la combinazione di RT e RC tale che si abbia meno neonati richiamati a un secondo controllo e di conseguenza meno CFSPID possibili.

METODI / PAZIENTI: Sono stati analizzati 261,845 IRT di neonati di Toscana e Umbria nati tra il 2014 e giugno 2022. Abbiamo avuto 44 FC e 54 CFSPID. Variando RT da 46 a 89 ng/ml e RC da 50 a 99 ng/ml abbiamo calcolato valore predittivo positivo (VPP), falsi negativi (FN) di FC e CFSPID e il numero di falsi positivi (FP), neonati che avrebbero eseguito un secondo controllo.

RISULTATI: Il VPP varia da 0.09 a 0.02. Il numero di FN varia da 1 a 22 per RC di 50 e 99 rispettivamente per le diagnosi FC. Analogamente, il numero di CFSPID varia da 54 a 7 rispettivamente per RC di 50 e 99. Mentre i VP per le diagnosi FC variano al variare di RC, i VP di CFSPID variano anche per RT. La popolazione di CFSPID si concentra sotto IRT di 75 ng/ml mentre la popolazione FC si concentra maggiormente tra 80 e 100 ng/ml. Aumentando l'RC fino a 80, il numero di CFSPID sarebbe di 7 e il numero di FP sarebbe il 66% in meno rispetto alla soglia attuale, diminuendo quindi il numero di neonati richiamati in ospedale per un secondo controllo.

DISCUSSIONE: Il calcolo di RC eseguito in questo modo diminuisce il numero di CFSPID e FP. Questo approccio potrebbe essere utile per i protocolli di screening FC che prevedono due cut-off.

(78)

Screening neonatale dell'omocistinuria classica: never give up.

Candela E¹, Biasucci G², Baronio F³, Righetti F⁴, Di Natale V³, Ortolano R³, Pession A³, Cassio A³
¹Scuola di Specializzazione di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Italy, ²UO
Pediatria e Neonatologia, Univ Di Parma, Osp di Piacenza, Italy, ³UO Pediatria, IRCCS Azienda
Ospedaliero Universitaria di Bologna, Italy, ⁴Centro Laboratoristico Regionale SNE, IRCCS Azienda
Ospedaliero Universitaria di Bologna, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'omocistinuria classica (HCU) (OMIM #236200) è una malattia metabolica rara causata da un deficit congenito dell'enzima cistationina beta-sintasi (CBS). Lo screening neonatale per i deficit di CBS può esser effettuato a partire dal riscontro di ipermetioninemia su DBS. Ci siamo proposti di confrontare i dati dello screening dell'Emilia-Romagna con quelli presenti in letteratura. L'incidenza mondiale di patologia varia da 1:1800 a 1:900000 sulla base principalmente della presenza di programmi di screening. I primi dati italiani da screening neonatale riportano una incidenza di circa 1 caso su 80,000 nati.

METODI / PAZIENTI: Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati dello screening neonatale esteso dell'Emilia-Romagna a partire dal 2011 fino a Dicembre 2021 ed individuato i pazienti richiamati per aumento della metionina con iperomocisteinemia al second tier (metodica cromatografia LC-MS/MS). La conferma diagnostica è stata effettuata mediante l'analisi delle mutazioni del gene CBS.

RISULTATI: Nel periodo di osservazione sono state effettuate 3 diagnosi di HCU (incidenza 1: 128.814 nati viti, 2 caucasici, un nord africano, nessun consanguineo), tutte nel periodo fra Aprile e Maggio 2021. I tre pazienti erano stati richiamati per valori di metionina elevati al primo spot neonatale (rispettivamente 102 micromol/, 45 micromol/L e 79 micromol/L con cut-off < 45 micromol/L). In tutti i pazienti è stato effettuato un trial con piridossina ad alte dosi (due parzialmente responsivi, uno non responsivo), la terapia è stata in seguito integrata con vitamina B12, acido folico, betaina e dieta raggiungendo valori di omocisteina in range. I pazienti sono, allo stato attuale, asintomatici.

DISCUSSIONE: L'incidenza di HCU nella nostra regione risulta essere in linea con i dati italiani. L'inserimento del dosaggio di metionina e omocisteina nei programmi di screening neonatale risulta uno strumento fondamentale per una diagnosi preclinica di HCU.

(79)

Rischio overtreatment citrullinemia tipo 1 (CTLN1) mild: esperienza di un centro in epoca pre e post screening neonatale esteso (SNE)

Furlan F¹, Salera S¹, Mariani S², Scali M², Paganini S¹, Alberti L³, Menni F¹

¹Fond IRCCS Ca'Granda Osp Mag Policlinico, Milano, Italy, ²Univ degli Studi di Milano, Milano, Italy,

³Lab Rif Reg SNE-MME, Osp V Buzzi, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La diagnosi da SNE di CTLN1 ha fatto emergere prevalentemente forme mild per le quali, come in altre patologie, è necessario modulare l'approccio terapeutico.

METODI / PAZIENTI: 10 pazienti (pz) CTLN1 mild. Pz 1 diagnosi a 3 mesi: citrullina (cit) 450 uMol/L in SNE volontario. Diagnosi confermata su gene *ASS1* (2 mutazioni patogene in eterozigosi-Hz- composta). Inappetenza e scarso accrescimento: iniziata arginina e dieta ipoproteica (1.2 g/kg/die) con nutrizione enterale (NE) notturna cui segue comparsa di vomito e rifiuto del cibo. A 6 mesi sospesa NE notturna e avviato percorso sostegno genitoriale. A 2aa progressiva liberalizzazione della dieta (proteine 2.5g/kg/die) e miglioramento dell'appetenza. Oggi 12 aa, dieta libera, non spontanea avversione ad alimenti proteici, ottimo sviluppo psicomotorio; cit 300-770 uMol/L. Mai scompensi. Pz 2: riscontro occasionale a 15 gg di vita (cit 980 umol/l) con conferma molecolare (2 mutazioni patogene in Hz composta). Posto in dieta con proteine 1.5 g/kg/die e terapia con arginina. Oggi 9 aa, sviluppo psicomotorio normale, apporto proteico 1.2-1.3g/kg/die. Cit 500-1500 umol/L. Mai scompensi anche in corso di infezioni importanti né post trauma cranico grave con convulsioni.

RISULTATI: Pz 3-10: identificati da SNE con valori medi alla diagnosi 128 umol/L (77-160). Conferma molecolare (4 omozigosi varianti patogene, 4 variante patogena e una VUS). Non avviato alcun trattamento dietetico se non consiglio di non forzare assunzione degli alimenti più proteici. Terapia con arginina 100 mg/kg/die solo al bisogno in corso di malattie intercorrenti. Tutti in ottimo equilibrio metabolico; valori medi di cit 162 umol/L (90-206) senza episodi di scompenso. Follow up medio 6 aa

DISCUSSIONE: Per rischio di eccessiva medicalizzazione e forti della nostra esperienza sui danni psicologici su paziente e famiglia, sottolineiamo l'importanza di evitare overtreatment nelle forme mild di CTLN1 diagnosticate da SNE.

(80)

GALNT6 -CDG: un nuovo disordine della N- e O-glicosilazione potenzialmente trattabile con D-galattosio

De Nictolis F^{1,6}, Barone R², Lepri F⁴, Vitale A¹, Fagone E², Amorini A⁵, Sturiale L³, Goffredo B¹, Novelli A⁴, Dionisi-Vici C¹, Martinelli D¹

¹UOC Malattie Metaboliche, OPBG IRCCS, Roma, Italy, ²Dip Med Clinica e Sperim, Univ Catania, Catania, Italy, ³IPCB- CNR Catania, Catania, Italy, ⁴UOC Lab Genetica Medica, OPBG IRCCS, Roma, Italy, ⁵Dip Sci Biomediche biotecn, Univ Catania, Catania, Italy, ⁶Universita Tor Vergata, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Descriviamo una nuova CDG II da difetto della N- ed O-glicosilazione con fenotipo neurologico ed epatico dovuta a mutazione di GALNT6.

METODI / PAZIENTI: Riportiamo un paziente con disabilità intellettiva, ADHD ed epatopatia ad impronta fibrotica con ipertransaminasemia e normale funzione protido-sintetica. Gli esami metabolici hanno dimostrato una riduzione nel siero di rame e ceruloplasmina e un'alterazione del profilo delle sialotransferine con aumento della a-, mono- e trisialo e riduzione della tetrasialo e pentaesialotransferrina, suggestivo di CDG tipo II.

RISULTATI: Lo studio di glicomica su sangue e fibroblasti ha evidenziato severa riduzione della glicosilazione di ApoCIII indicativo di difetto della O-glicosilazione mucin-type, difetto della espressione di ICAM nei fibroblasti rispetto ai controlli, migliorata dalla supplementazione di galattosio in vitro, e un aumento intracellulare di UDP-zuccheri, incluso UDP-GalNAc, suggestivo di difetto del pathway della GalNAc transferasi. Un esoma di ricerca diretto verso geni coinvolti nel pathway ha individuato due varianti a carico del gene GALNT6, sinora non associato a malattia. Il gene appartiene ad una famiglia di proteine UDP-N-acetil- α -D-Galattosamina: Polipeptide N-Acetilgalactosaminiltransferasi (GALNTs), che iniziano la *mucin-type* O-glicosilazione. Le GALNTs hanno un ruolo nei processi di sviluppo di numerosi organi, compreso fegato e cervello, e sono state associate ai processi di metastasi tumorali. Solo due geni del pathway sono stati associati a malattia umana: GALNT3, responsabile della Familial Tumoral Calcinosis e GALNT2, responsabile di una CDG con fenotipo prevalentemente neurologico.

DISCUSSIONE: GALNT6-CDG è una nuova malattia del pathway della GalNAc transferasi, caratterizzata da interessamento multiorgano e difetto di N- ed O-glicosilazione. Le alterazioni cellulari sono migliorabili dalla supplementazione di galattosio, suggerendone l'impiego terapeutico in vivo.

(81)

Deficit di Cobalamina (CblA): l'impatto dello screening neonatale sull'outcome clinico e biochimico.

Rodella G^{2,4}, De Bernardi M^{2,3}, Dianin A^{2,4}, Coacci S^{1,2}, Monge I^{2,8}, Carcereri S^{2,4}, Zago G¹, Esposito M¹, Rigotti E⁴, Pietrobelli A^{1,4}, Zaffanello M^{1,4}, Maines E⁵, Pellegrini F⁶, Lupi F⁶, Pasini A⁷, Campostrini N⁷, Ionpopa F⁷, Vincenzi M⁷, Teofoli F^{1,7}, Camilot M^{1,7}, Piacentini G^{1,4}, Bordugo A^{2,4}

¹Dip Mat Inf, Università di Verona, Verona, Italy, ²UOS MME, AOUI Verona, Verona, Italy, ³Dip Med Mol e Biotech Med, Federico II, Napoli, Italy, ⁴UOC Pediatria, AOUI Verona, Verona, Italy, ⁵Dip Donna Bambino Az Prov Ser San Trento, Trento, Italy, ⁶TIN Azienda Sanitaria Alto Adige Bolzano, Bolzano, Italy, ⁷Centro Reg Screening Mal Met Cong Verona, Verona, Italy, ⁸AISMME aps, Verona, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di cobalamina A (CblA) causa accumulo di acido metilmalonico (MMA) con rischio di scompenso metabolico e danno neurologico. La terapia con idrossicobalamina (OHCbl) e dieta ipoproteica sono efficaci nel controllo della malattia. In Italia è incluso nel panel dello screening neonatale esteso (SNE). Descriviamo 3 fratelli con deficit di CblA diagnosticati allo SNE.

METODI/PAZIENTI: Allo SNE dosaggio C3 e 2nd tier per MMA e omocisteina (HCY) su dried blood spot (DBS).

RISULTATI: Il paziente 1 (P1) a 48 h di vita aveva calo ponderale >10%, acidosi metabolica e iperammoniemia, avviati scavenger ammonio, carnitina e OHCbl i.m. (1 mg/die); allo SNE aumento di C3 (11.6 uM) e MMA (>200 uM). Su fibroblasti diagnosi compatibile con deficit di CblA e riscontro di 2 varianti patogenetiche nel gene *MMAA*. La sorella (P2) e il fratello (P3) eseguivano alla nascita monitoraggio emogasanalisi e ammonio, nella norma; allo SNE P2 C3 15,6 uM e MMA 81.6 uM, P3 C3 15,2 uM e MMA 102.6 uM. Tutti trattati con OHCbl s.c. mediante I-Port 5 mg/die e dieta ipoproteica superando i safe levels per proteine WHO. Apporti proteici g/kg e safe levels per età corrispondente: P1 1.7 (0,87), P2 1,6 (0,90), P3 1,8 (0,97). Se episodi intercorrenti maltodestrine e solo per P1 riduzione delle proteine fino al 2017. Non scompensi metabolici. Crescita staturò-ponderale e sviluppo psicomotorio adeguati, assenza di problemi oculari e cardiaci, funzionalità renale normale.

DISCUSSIONE: La scarsità di letteratura riguardante pazienti CblA da SNE, rende la nostra esperienza importante. I 3 fratelli, nonostante le stesse mutazioni, mostrano all'esordio eterogeneità clinica (P1 sintomatico allo SNE) e biochimica (MMA su DBS: P1 >200 uM, P2 81.6 uM, P3 102.6 uM). Lo SNE ha permesso di massimizzare l'outcome clinico e biochimico (MMA) e di incrementare l'apporto di proteine naturali grazie alla terapia con OHCbl tempestiva. L'uso dell'I-Port facilita la compliance genitoriale e dei pazienti.

(82)

Deficit di sfingomielinasi acida (ASMD): terapia con olipudasi alfa in un caso pediatrico di tipo A/B

Fiori L¹, Montanari C¹, Degrassi I¹, Spaccini L¹, Campari A¹, D'auria E¹, Ghezzi M¹, Gambino M¹, Tonduti D¹, Verduci E¹, Zuccotti G¹

¹O. dei Bambini V. Buzzi, Univ. di Milano, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

L'ASMD è una lisosomopatia da accumulo multisistemico di sfingomielina. La forma A/B ha coinvolgimento viscerale e possibile coinvolgimento neurologico. Olipudasi alfa (Sanofi) è la prima terapia enzimatica sostitutiva per ASMD con benefici dimostrati sull'accumulo viscerale. Descriviamo il caso di un paziente affetto da ASMD A/B trattato con olipudasi alfa.

METODI / PAZIENTI:

A.D. è stato ricoverato a 15 mesi per polmonite ed epatosplenomegalia. Nel sospetto di lisosomopatia è stata dosata la sfingomielinasi (0,10 nmoli/h/mg, vn 0.50-3.50), con conferma genetica di ASMD (c.1177T>G in omozigosi del gene *SMPD1*). E' stata richiesta ad uso compassionevole olipudasi alfa, in fase di sperimentazione clinica 2-3, iniziata a 22 mesi al dosaggio di 0,03 mg/kg, con infusioni bimensili e dose escalation secondo protocollo e con monitoraggio seriato biochimico, clinico e strumentale.

RISULTATI:

Attualmente sono state effettuate 18 infusioni. Al termine dell'infusione con dose 1 mg/kg si sono manifestati febbre, vomito, rash e tremori, risoltisi con steroide. Sono stati dosati: anticorpi anti olipudasi alfa (IgG positivi, IgE negativi), C3 e C4 (valori post infusionali ridotti) e Immunocomplessi (IC) (valori post infusionali in aumento), concludendo per reazione allergica di classe III. Successivamente è stata eseguita premedicazione (cortisone e paracetamolo) con ottima tolleranza al farmaco. Dose attuale: 2.5 mg/kg. Mai rialzo di transaminasi. La risonanza addome a 3 e 6 mesi ha mostrato riduzione dei volumi di fegato e milza. La crescita e lo sviluppo psicomotorio sono nella norma. Non si sono più presentate infezioni delle basse vie aeree.

DISCUSSIONE:

La terapia con olipudasi alfa si sta dimostrando efficace nel nostro paziente. Gli eventi avversi sono stati ben controllati e quindi prevenuti dalla premedicazione. La valutazione neurologica con test standardizzati dovrebbe monitorare l'eventuale comparsa di segni neurologici nella ASMD A/B.

(83)

Progetto pilota per lo screening neonatale di quattro malattie lisosomiali in Campania

Scarcella M¹, Cimmino F², Fecarotta S³, Alagia M³, Frisso G², Parenti G^{3,4}, Pavone L¹, Ruoppolo M^{1,2}
¹Dip Med Mol e Biotec Mediche, Napoli, Italy, ²Ceinge - Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy, ³Dip Scienze Mediche Traslazionali, Napoli, Italy, ⁴Istituto di Genetica e Medicina Telethon, Napoli, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono malattie genetiche causate dal malfunzionamento di enzimi lisosomiali del metabolismo di macromolecole biologiche. Le LSD sono classificate come rare, tuttavia la diagnosi precoce è fondamentale per intervenire soprattutto sui disturbi neurologici dei pazienti affetti da LSD. A tale scopo, alcune regioni italiane hanno aggiunto allo screening neonatale obbligatorio 4 LSD: Pompe, Gaucher, Fabry e Mucopolisaccaridosi I. In questo contesto, presso il CEINGE-Biotecnologie Avanzate, abbiamo avviato nel giugno 2022 un Progetto Pilota per lo screening neonatale di queste 4 LSD nella regione Campania.

METODI / PAZIENTI:

Sono stati installati due strumenti SEEKER (Baebies), basati sulla tecnologia della microfluidica digitale per misurare l'attività enzimatica degli enzimi lisosomiali estratti da campioni di Dry Blood Spot (DBS). I campioni di DBS, raccolti tra la seconda e la terza giornata di vita del neonato per gli screening obbligatori, sono utilizzati per lo screening delle LSD su consenso informato dei genitori.

RISULTATI:

Inizialmente sono stati definiti i cutoff di riferimento per le 4 LSD, usando dati ottenuti da 1000 campioni raccolti nel mese di Maggio 2022. I campioni con valori di attività enzimatica al di fuori dei cut-off sono etichettati con un flag e ritestati in duplicato. I soggetti con media di tre valori fuori dal cutoff saranno identificati come casi positivi e saranno affidati al centro clinico di riferimento regionale per le malattie metaboliche ereditarie che deciderà il successivo iter diagnostico. Su tali campioni verrà condotta l'analisi genetica. I cutoff saranno aggiornati ogni tre mesi in base ai campioni analizzati, ai casi positivi e al follow up clinico.

DISCUSSIONE:

Con l'introduzione e l'estensione di tale programma di screening sarà possibile effettuare una diagnosi precoce e ove possibile intervenire con terapie innovative per i pazienti affetti da LSD ove possibile.

(84)

Valutazione longitudinale del lyso-gb3 in 60 pazienti adolescenti e adulti con malattia di fabry naive: implicazioni cliniche

Bracci B¹, Pagliardini V¹, Caprioli C¹, Chiesa N¹, Sauro P², Porta F¹, Spada M¹

¹Clinica Pediatrica, Università di Torino, Torino, Italy, ²Centro Screening, OIRM Torino, Torino, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La malattia di Fabry (FD) è causata dal difetto X-linked di α -galattosidasi A e determina un accumulo sistemico di globotriaosilceramide e del suo derivato deacilato globotriaosilfingosina (lyso-Gb3). Il lyso-Gb3 attualmente rappresenta un biomarker molto utilizzato sia in chiave diagnostica che per il monitoraggio della malattia.

METODI / PAZIENTI: In questo studio è stata effettuata una valutazione longitudinale della concentrazione di Lyso-Gb3 in una coorte di 60 adolescenti e adulti affetti da FD naive alla terapia. La determinazione del lyso-Gb3 è stata effettuata su spot di sangue (DBS) mediante spettrometria di massa tandem in un periodo di osservazione di 7 anni. I pazienti di entrambi i sessi sono stati suddivisi nelle tre classi fenotipiche di malattia: il fenotipo classico, late-onset e GVUS. La coorte di studio dei 60 pazienti è risultata così composta: 5 maschi con fenotipo classico, 8 maschi con fenotipo late-onset, 9 maschi con fenotipo GVUS), 15 femmine con fenotipo classico, 16 femmine con fenotipo late-onset, 7 femmine con fenotipo GVUS). L'analisi statistica è stata condotta con il Test dei ranghi con segno di Wilcoxon a campioni correlati.

RISULTATI: Il confronto dei ranghi della media dei valori di lyso-Gb3 valutato in intervalli di tempo standardizzati durante tutto il periodo di osservazione non ha evidenziato differenze statisticamente significative in nessuna delle classi fenotipiche oggetto dello studio.

DISCUSSIONE: I risultati di questa analisi hanno permesso di evidenziare che le concentrazioni ematiche di Lyso-Gb3 nei pazienti con FD naive non presentano variazioni significative nel tempo. Pertanto la valutazione longitudinale di questo biomarker nel follow-up dei pazienti non ancora avviati alla terapia non riveste un ruolo determinante nella pratica clinica.

(85)

Impatto dello sne nella identificazione delle malattie metaboliche ad alto rischio clinico in piemonte e valle d'aosta

Porta F¹, Mala D¹, Sauro P², Pavanello E², Mussa A², Guaraldo V², Muccinelli E², Avagnina A², Chiesa N¹, Pagliardini V¹, Giorda S¹, Caprioli C¹, Bracci B¹, Zottola C¹, Spada M¹

¹Clinica Pediatrica, Università di Torino, Torino, Italy, ²Centro Screening, OIRM Torino, Torino, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Lo screening neonatale esteso (SNE) è lo strumento più efficace per l'identificazione delle malattie metaboliche ereditarie (MME) ad alto rischio clinico e suscettibili di interventi terapeutici e di strategie preventive.

METODI / PAZIENTI: In questo studio è stato analizzato l'outcome diagnostico dello SNE effettuato in Piemonte e Valle d'Aosta in una coorte di 138.807 neonati fra Maggio 2017 e Dicembre 2021.

RISULTATI: Sono stati identificati 124 pazienti con diagnosi definitiva di MME inclusa nell'elenco del Decreto Ministeriale (DM) del 13.10.2016 con una incidenza globale di 1:1100. Di questi 124 pazienti, 80 (65%) presentavano patologie ad alto rischio clinico ed evolutivo, per le quali sono state necessarie azioni terapeutiche e preventive immediate. L'applicazione dello SNE ha permesso di individuare altre cinque categorie di soggetti, non previsti dal DM: a) 3 pazienti con patologia ad esordio acuto neonatale, di cui 2 difetti di ornitina transcarbamilasi e 1 iperglicinemia non chetotica; b) 21 soggetti con alterazione acquisita da deficit materno, di cui 9 deficit di carnitina e 12 deficit di cobalamina con una incidenza di 1:6609; c) 58 soggetti con alterazione transitoria, di cui 46 ipergalattosemie transitorie e 12 ipertirosinemie transitorie con una incidenza di 1:2393 ; d) 18 soggetti eterozigoti, di cui 10 per CUD, 5 per MCAD, 2 per VLCAD e 1 per metilcrotonilglicinuria con una incidenza di 1:7711; e) 3 madri con MME, di cui 2 con CUD e 1 con 3-metilcrotonilglicinuria.

DISCUSSIONE: Nei primi cinque anni di applicazione in Piemonte e Valle d'Aosta lo SNE ha permesso la diagnosi precoce di 83 neonati ad alto rischio clinico (3 dei quali affetti da condizioni non previste dal DM) con una incidenza di circa 1:1700.

(86)

Nuovo approccio nella desensibilizzazione a idursulfasi e laronidasi nelle mucopolisaccaridosi di tipo 2 e 1S.

Spataro S¹, Viggiani V¹, Rollo R¹, Dg macchia G¹, Rossi R¹, Giliberti L¹, Nettis N¹, Di bona D¹, Caiaffa C¹, Fischetto F¹, Macchia M¹

¹universita di bari aldo moro, bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND. Per quasi 20 anni, la terapia enzimatica sostitutiva con laronidasi e idursulfasi ha rappresentato l'opzione terapeutica di prima linea nelle mucopolisaccaridosi di tipo 2 di tipo 1S, rispettivamente. Tuttavia, la somministrazione di idursulfasi e laronidasi è associata a reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione. In questi pazienti è stata utilizzata una desensibilizzazione rapida mediante protocolli di somministrazione endovenosa al fine di evitare l'interruzione del trattamento. Questo approccio si è rivelato efficace e sicuro. Tale protocollo non permette di raggiungere una tolleranza a lungo termine. Pertanto, abbiamo combinato la desensibilizzazione rapida alla desensibilizzazione allergen immunotherapy-like. **DISCUSSIONE/RISULTATI.** Due pazienti con sindrome di Hunter e un paziente con la sindrome di Scheie hanno sviluppato allergia, rispettivamente, all'idursulfasi e alla laronidasi, impedendo loro di continuare la terapia. In tutti e tre i pazienti, i test cutanei per i due enzimi hanno dato esito positivo. Abbiamo ripreso la terapia enzimatica sostitutiva elaborando protocolli di desensibilizzazione rapida con 12 step-3 diluizioni. Tuttavia, la lunga durata della somministrazione e il persistere di lievi reazioni ci hanno portato a combinare una desensibilizzazione rapida con un protocollo di desensibilizzazione, per via sottocutanea, allergen immunotherapy-like in 11 sessioni (durata di 24 giorni). Questa strategia ha portato al ripristino di una tolleranza a lungo termine, consentendo la somministrazione settimanale di terapia endovenosa in condizioni standard. **CONCLUSIONI.** La desensibilizzazione rapida è un'opzione sicura in caso di allergia all'idursulfasi e alla laronidasi. La combinazione con la desensibilizzazione sottocutanea allergen immunotherapy-like ha consentito il ripristino della terapia enzimatica sostitutiva secondo il protocollo standard di somministrazione, inducendo una tolleranza efficace e prolungata.

(87)

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

¹Cent. SNE, U.O. Clin Ped, AOU Pol - S.M., Catania, Italy, ²U.O. Clinica Pediatrica, AOU Pol - S.M., Catania, Italy, ³Lab Bio Mol Mal Neuromet, AOU Meyer, Firenze, Italy, ⁴Dip Neurofarba, UNIFI, Firenze, Italy, ⁵Lab. Mal. Metaboliche, AOU Pol - S.M., Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di 5-oxoprolinase (OMIM #260005) è un difetto del metabolismo del glutatione causato da mutazioni del gene *OPLAH*, associato a 5-oxoprolinuria e ad eterogeneità clinica. Il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta o SCADD (OMIM #201470) è causato da mutazioni del gene *ACADS* con aumento di butirrilcarnitina (C4) allo SNE e acido etilmalonico (ETA). **METODI / PAZIENTI:** secondogenito di genitori non consanguinei. In gravidanza 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: C4 = 1,64 μ M (n.v. < 0,63 μ M). Condizioni cliniche mediocri con disidratazione, suzione ipovalida con episodi di cianosi, ipotonia generalizzata, aggancio visivo scarso, areflessia, ipotrofia ai 4 arti e displasia dell'anca. Gli esami metabolici di conferma mostravano C4 alterata e aumentata escrezione urinaria di acido pirogliutammico, ETA e acido lattico con ipoproteinemia. Presentava inoltre disfagia oro-faringo-laringea. Recupero ponderale mediante alimentazione con SNG e poi PEG. All'RM: 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 la diagnosi di deficit di 5-oxoprolinase in un neonato positivo allo SNE per SCADD. Tale caso, sebbene raro, sottolinea l'importanza dell'approfondimento diagnostico biochimico e genetico-molecolare in caso di discrepanza tra presentazione clinica e presentazione biochimica allo SNE

(88)

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 A^{4,5}, Fiumara A^{1,2}, Meli C⁵

¹Cent. SNE, U.O. Clin Ped, AOU Pol - S.M., Catania, Italy, ²U.O. Clinica Pediatrica, AOU Pol - S.M., Catania, Italy, ³Lab Bio Mol Mal Neuromet, AOU Meyer, Firenze, Italy, ⁴Dip Neurofarba, UNIFI, Firenze, Italy, ⁵Lab. Mal. Metaboliche, AOU Pol - S.M., Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il 2-MBCDD (#610006) è un rarissimo errore congenito del metabolismo (ECM) dell'isoleucina, trasmesso con modalità autosomica-recessiva, causato da varianti patogenetiche nel gene ACADSB, caratterizzato da escrezione urinaria di 2-metilbutirilglicina e da aumento di isovalericarnitina (C5), dovuti al blocco della conversione di 2-metilbutiril-CoA in tigilil-CoA. Ad oggi descritti meno di 30 casi al mondo, per lo più di etnia cinese. Fenotipo variabile da forme asintomatiche a casi gravi con convulsioni, ritardo dello sviluppo e acidosi metabolica. L'aumento della C5 allo SNE lo pone in diagnosi differenziale con l'aciduria isovalerica

METODI / PAZIENTI: Primogenita di genitori italiani non consanguinei. Gravidanza normodecorsa. Nata a 36 sett+5 g da parto cesareo d'urgenza per ipertensione materna. Alla nascita: P 2510 g, L 45 cm.

Allattamento materno esclusivo. Allo SNE C5 1,32 µM (cut off < 0,33 µM). Valutazione clinica: niente da segnalare. Esami metabolici: C5 0,99 µM; acidi organici urinari normali. A 12 mesi comparsa di 2-metilbutirilglicinuria

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. Non è stato necessario avviare trattamento dietetico né farmacologico

DISCUSSIONE: Presentiamo un caso raro di 2-MBCDD identificato mediante SNE. 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 SNE

(89)

Il deficit di GMPPB suggerisce una connessione tra difetti congeniti di glicosilazione e malattie da accumulo lisosomiale

Tarallo A^{1,2}, Damiano C^{1,2}, Gragnaniello V¹, Fecarotta S¹, Tuzzi R¹, Strollo S², Polishchuk E², Montefusco S², Minopoli N^{1,2}, Valanzano A^{1,2}, Della Casa R^{1,3}, Carrozzo R⁸, Romano A¹, Polishchuk R², In t Groen S^{4,5,7}, Medina D², Emmerich J⁶, Bertini E⁹, Schoser B⁶, Pijnappel P^{4,5,7}, Parenti G^{1,2}

¹Dep of Transl Med Sci, Fed II Unive, Naples, Italy, ²Telethon Institute of Genetics and Medic, Pozzuoli, Italy, ³Mat and Child Dep, A.O. San Pio, Benevento, Italy, ⁴Dep of Pedia, Erasmus Uni Med Cent, Rotterdam, Netherlands, ⁵Cen for Lys and Met Dise, Eras Univ Med, Rotterdam, Netherlands, ⁶Fri Baur Inst, Lud Max Univ Mun, Munich, Germany, ⁷Dep of Clin Gen, Eras Uni Med Cent, Rotterdam, Netherlands, ⁸Mole Medicine, IRCCS Bam Gesu Hosp, Rome, Italy, ⁹Un of Neu and Neu Dis, Bam Gesu Child, Rome, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Il deficit di GDP-mannosio pirofosforilasi B (GMPPB) è un disturbo congenito della glicosilazione, dovuto a mutazioni del gene GMPPB. GMPPB catalizza la sintesi del GDP-mannosio, il primo step in diversi pathways di glicosilazione. Poiché gli enzimi lisosomiali dipendono dalla glicosilazione per il loro traffico verso i lisosomi, abbiamo ipotizzato che la carenza di GMPPB provochi una disfunzione degli enzimi lisosomiali con conseguente accumulo patologico di substrati in cellule e tessuti dei pazienti con GMPPB.

METODI / PAZIENTI: Abbiamo analizzato diversi campioni biologici di 6 pazienti con deficit di GMPPB (fibroblasti e/o mioblasti e/o biopsie muscolari). In queste cellule e tessuti abbiamo analizzato l'ultrastruttura tramite microscopia elettronica, attività enzimatiche lisosomiali e marcatori autofagici e di accumulo mediante western blot e immunofluorescenza.

RISULTATI: L'analisi ultrastrutturale di cellule e biopsie ha mostrato un'espansione del compartimento lisosomiale, accumulo di glicogeno, corpi multivescicolari e multilamellari. Nelle cellule GMPPB abbiamo riscontrato una riduzione delle attività di diversi enzimi lisosomiali. Tra questi, l'alfa-glucosidasi acida (GAA) mostrava una più evidente riduzione. Il traffico della GAA verso i lisosomi era alterato, con scarsa maturazione e targeting ai lisosomi. Al contrario, l'enzima GAA ricombinante umano (rhGAA) utilizzato per la terapia enzimatica sostitutiva della malattia di Pompe, che viene fornito come precursore già completamente glicosilato, ha mostrato una completa correzione dell'attività enzimatica, normale maturazione e traffico lisosomiale ed efficacia nel rimuovere l'accumulo di glicogeno.

DISCUSSIONE: I risultati del nostro studio aggiungono informazioni sulla fisiopatologia dei difetti congeniti di glicosilazione e suggeriscono una stretta connessione tra questi disturbi e le malattie lisosomiali, tradizionalmente visti come gruppi distinti di malattie.

(90)

Benefici dell'utilizzo degli aminoacidi a rilascio prolungato nelle pazienti con Fenilchetonuria in gravidanza.

Sestito S¹, Ferraro S¹, Moricca M¹, Pelaia G¹, Viscomi A¹, Bonapace G¹, Adessi S¹, Concolino D¹

¹U.O. Ped Spec, Univ Magna Graecia, Catanzaro, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La Fenilchetonuria (PKU) è un difetto congenito del metabolismo della Fenilalanina(Phe) che necessita di un regime dietetico a basso contenuto di Phe. Il controllo metabolico deve essere particolarmente accurato durante la gravidanza poichè elevati e prolungati livelli di Phe possono avere effetti teratogeni sullo sviluppo del feto (sindrome da PKU materna). Seguire rigorosamente la dieta può risultare difficile durante la gravidanza poichè i sostituti proteici, necessari per assicurare una dieta bilanciata, hanno scarsa palatabilità, e peggiorano nausea, vomito e sintomi gastroenterici.

METODI / PAZIENTI:Descriviamo il caso di una donna, con storia di poliabortività e successiva diagnosi di PKU. Seguendo un regime dietetico a basso contenuto di Phe (697.28 mg al giorno) e la supplementazione di aminoacidi liberi, la paziente ha ottenuto un ottimo controllo metabolico e la riduzione della Phe plasmatica da 24.94 a 2-6 mg/dl che ha consentito l'avvio di una nuova gravidanza. Durante i primi mesi di gravidanza la paziente ha riportato comunque difficoltà a seguire la dieta a causa di nausea e reflusso gastroesofageo(RGE) indotto dalla supplementazione aminoacidica. Pertanto è stata prescritta alla paziente una preparazione aminoacidica in granuli a rilascio controllato in grado di eliminare i problemi legati alla scarsa palatabilità sfruttando inoltre un assorbimento più fisiologico.

RISULTATI:Il nuovo sostituto proteico è stato molto apprezzato dalla paziente che ha riportato un netto miglioramento del RGE ed un eccellente controllo della Phe plasmatica. Questo nuovo regime ha permesso di portare a termine la gravidanza, con la nascita di un bambino sano.

DISCUSSIONE:In conclusione, la formulazione di aminoacidi a rilascio prolungato ha migliorato la tollerabilità della supplementazione aminoacidica durante la gravidanza permettendo un ottimo controllo metabolico e contribuendo ad evitare complicanze causate dalla PKU materna.

(91)

Il paziente adulto con Malattia Metabolica Ereditaria: gestione della dietoterapia e outcomes nutrizionali.

Fasan I¹, Zanella G⁴, Gugelmo G¹, Francini-Pesenti F¹, Valentini R¹, Lenzini L³, Vitturi N², Avogaro A², Spinella P¹

¹Div Nutr Cl, Univ Hosp, Padova, Italy, ²Div Met Dis, Univ Hosp, Padova, Italy, ³Dep Medicine, Univ Hosp, Padova, Italy, ⁴Dietetic Course, Dep Med, Univ, Padova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'attuale capacità diagnostica delle Malattie Metaboliche Ereditarie (MME) consente a un numero crescente di pazienti di raggiungere l'età adulta. L'istituzione di centri per la cura dell'adulto con MME ha permesso la transizione dei pazienti. L'obiettivo dello studio è indagare i cambiamenti della dietoterapia e degli outcomes nutrizionali, dopo la prima valutazione dietetica.

METODI/PAZIENTI: Soggetti afferenti all'ambulatorio Multidisciplinare per adulti con MME dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Con l'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche e la somministrazione di un questionario, lo studio ha indagato i cambiamenti negli intake dietetici e dei parametri antropometrici dopo il primo intervento nutrizionale (V1), l'autonomia e le conoscenze relative alla dietoterapia.

RISULTATI: Il campione è di 57 pazienti (29F, 28M), con età media a V1 di 29 anni (range 18-49). Le patologie più prevalenti sono Disturbi del Ciclo dell'Urea (21%), Glicogenosi (17%), Acidurie Organiche (16%), Fruttosemia (11%). Dopo V1, la media del BMI (kg/mq) varia da 23.4±4.2 a 23,7±4, dell'energia (kcal/kg/die) da 25.3±11,4 a 24,5±11,5. A V1 la valutazione ha compreso anche la BIA in 38 % del campione. L'intervento nutrizionale è consistito in: educazione alimentare per il 100% del campione, modifica dello schema grammato per il 37%, aumento della varietà alimentare per il 23%. Del 46% del campione che ha risposto al questionario, il 35% non è autonomo nella gestione della dieta, il 50% dichiara di conoscere le complicanze nutrizionali ed il 71% la dieta di emergenza.

DISCUSSIONE: Dopo il primo intervento dietetico, non si rilevano modifiche degli intake o dello stato nutrizionale. L'intervento dietetico più utilizzato è l'educazione nutrizionale, per favorire l'autonomia e la varietà alimentare. Nonostante la presa in carico nutrizionale, le conoscenze dichiarate dai pazienti circa la dieta e l'autonomia nella gestione della dietoterapia risultano ancora parziali.

(92)

Nuove sfide per i laboratori di screening neonatale italiani: siamo pronti per l'inclusione di SMA, SCID e LSD?

La Marca G¹, Bordugo A², Burlina A³, Carducci C⁴, Dionisi Vici C⁵, Gasperini S⁶, Meli C⁷, Spada M⁸
¹universita di firenze, firenze, Italy, ²UO Ped Az Osp Verona, verona, Italy, ³universita di padova, padova, Italy, ⁴Univ Roma Sapienza, Roma, Italy, ⁵Osp Bambino Gesu, Roma, Italy, ⁶ASST Monza, Monza, Italy, ⁷UO Clin Ped Pol Vit Em Catania, Catania, Italy, ⁸Univ Torino, Torino, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Dopo la grande rivoluzione che ha visto l'introduzione massiccia della spettrometria di massa nei laboratori di screening neonatali in Italia negli anni duemila, con l'estensione dei pannelli di screening neonatali internazionali a patologie come le immunodeficienze (SCID), le malattie d'accumulo lisosomiale e l'atrofia spinale muscolare, i laboratori di screening neonatale italiani si trovano a dover affrontare la sfida dell'inclusione di nuove tecnologie come la microfluidica e la real-time PCR.

METODI / PAZIENTI: NON CI SONO METODI

RISULTATI: NON CI SONO RISULTATI

DISCUSSIONE:

Nei prossimi mesi la nostra comunità scientifica si potrebbe trovare ad affrontare l'uscita di una normativa nazionale che estende il pannello di screening nazionale obbligatorio a tali difetti. Qualora non fossimo pronti, questi nuovi screening potrebbero essere affidati ex-lege a grandi laboratori di genetica, immunologia, chimica clinica. E' il momento di una riflessione comune e programmatica che riguardi la eventuale introduzione delle nuove tecniche analitiche, l'acquisizione delle risorse di personale necessarie, la valutazione della disponibilità di kit commerciali e i relativi costi associati. Ci troviamo di fronte a una nuova rivoluzione del nostro mondo scientifico, siamo pronti ad affrontarla?

(93)

DEE con disturbi del movimento dovute ad errori congeniti del metabolismo: distribuzione di eziologie, fenotipi e percorsi diagnostici

MASTRANGELO M¹, GALOSI S¹, CESARIO S¹, RENZI A², PISANI F¹, LEUZZI V¹

¹Dip Neurosc Um, Sap, Univ Roma, Roma, Italy, ²Dip Psic Din Clin, Sap Univ Roma, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Razionale e Obiettivi. Caratterizzazione clinica e dei tempi di diagnosi eziologica in pazienti con encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) con disturbo del movimento dovute ad errori congeniti del metabolismo

METODI / PAZIENTI:

Effettuata analisi retrospettiva di fenotipi clinici, eziologie e percorsi diagnostici nei pazienti con DEE con disturbi del movimento dovute ad errori congeniti del metabolismo confermati geneticamente afferenti al nostro Centro nel periodo 2010-2020. La coorte è stata suddivisa in: Gruppo A (12 pazienti con disturbi del movimento ipercinetici) e Gruppo B (8 pazienti con disturbi del movimento ipocinetici).

RISULTATI:

Nel periodo analizzato una eziologia metabolica è stata individuata in 12/58 (20,68%) pazienti con DEE con disturbo del movimento ipercinetico confermate geneticamente ed in 8/16 (50%) con disturbo del movimento ipocinetico. Non sono state rilevate differenze in termini di età di esordio dell'epilessia (4,8 versus 4,29 anni del gruppo B). Le crisi focali con perdita di coscienza sono state più frequentemente riscontrate all' esordio nel gruppo B. Nel gruppo A l'età media di esordio dell'epilessia è stata più precoce rispetto al disturbo del movimento (3,19 vs 4,57 anni). Il dato opposto è stato osservato per il gruppo B (4,29 vs 2,38 anni). Il ritardo diagnostico medio è stato maggiore nel gruppo B (7,38 Vs 4,92 anni nel gruppo A).

DISCUSSIONE:

L' analisi della corte descritta ha evidenziato una maggiore quota di patologie neurodegenerative e un maggiore ritardo diagnostico nei pazienti con disturbi del movimento ipocinetico e un esordio più precoce dell'epilessia nei pazienti con disturbi ipercinetici.

(94)

CFTRdup15-22 associata alla fibrosi cistica in un caso di screening neonatale: ritardo diagnostico associato alla pandemia Sars-Cov2

Malgieri A¹, Giovanniello T¹, Tolve M¹, Artiola C¹, Pignattoni C¹, Narzi F³, Troiani P³, Cimino G³, Angeloni A², Carducci C²

¹Pat. Clin, AOU Pol Umb1 SN, Roma, Italy, ²Dip Med Sper, Univ Sap Roma, Roma, Italy, ³Cent Fibr Cist. Pol Umb1, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La FC è una patologia oggetto di SN. In Italia, molti laboratori utilizzano il test molecolare come STT oppure come conferma. Nel LSN della regione Lazio, al momento dell'identificazione di questo caso, si utilizzava l'algoritmo così detto: IRT/IRT/DNA e TS come conferma diagnostica.

METODI/PAZIENTI:Riportiamo il caso di un neonato maschio E.G. 33, sottoposto a SN e risultato positivo al primo test IRT (95 mg/ml) e al secondo controllo (215 mg/ml). Il test molecolare di I livello risulta negativo per le varianti di FC analizzate (*InnolipaCFTR*; DR=83%). La famiglia viene invitata a completare l'iter diagnostico dello SN mediante il TS.

RISULTATI:Dato il risultato negativo del test e la nota pandemia in corso, la famiglia si rifiuta di eseguire il TS.

In coincidenza con la comparsa di infezioni respiratorie ricorrenti, il paziente esegue il primo TS borderline (57mEq/L), ripetuto poco dopo con esito positivo (67mEq/L). Il CRRFC, dove il bambino è stato preso in carico, richiede un approfondimento molecolare del gene CFTR mediante NGS (*Devyser CFTR-Illumina*). Il test ha riscontrato la variante patogenetica 711+ 3A->G in eterozigosi. Inoltre all'analisi delle CNV viene identificata una nuova macro-duplicazione. L'esecuzione del saggio MLPA ha confermato nel soggetto la duplicazione *CFTRdup15-22* mai descritta finora. La segregazione ha confermato la trasmissione *in trans* delle due varianti.

DISCUSSIONE:I controlli clinici e strumentali eseguiti non hanno mostrato alterazioni degne di nota. Attualmente il soggetto è in buona salute. Si sottolinea l'importanza dell'applicazione di tecniche molecolari di livello avanzato (EGA) per una corretta e rapida definizione diagnostica nei casi positivi allo SN per FC che hanno permesso di evidenziare un genotipo non ancora descritto. Infine, sembra utile segnalare, come caso isolato, le ripercussioni che la pandemia può avere avuto anche sull'efficienza dei programmi di SN.

(95)

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

Lucchi S², Berardo C^{1,2}, Cappelletti L², Saielli L², Pratiffi G², Fazzone S², Meta A², Benedetti E², Benedetti S², Mauri A^{1,2}, Furlan F³, Menni F³, Gasperini S⁴, Rovelli V⁵, Banderali G⁵, Cereda C²

¹Dip Scienze Biomed e Cliniche, Univ Mi, Milano, Italy, ²LRRSN, Osp dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italy, ³U Ped Alta Int Cura Osp Magg Policlinico, Milano, Italy, ⁴Unit Ped Patol Rare Osp S. Gerardo, Milano, Italy, ⁵U Mal Met ered-Ped, ASST S.Paolo e Carlo, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

In Italia il pannello dello screening neonatale esteso (SNE) comprende 47 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 decarbossilasi a catena lunga (VLCADD) e media (MCADD), causati da mutazioni nei geni *ACADVL* e *ACADM*.

METODI / PAZIENTI:

I campioni di sangue essiccato dei neonati sono stati analizzati con MS/MS e HPLC; sono stati eseguiti test di secondo livello, test genetici per la conferma dei casi sospetti tramite NGS e seguente conferma in Sanger.

RISULTATI:

Complessivamente 381.228 neonati sono stati sottoposti a Screening Neonatale Esteso: 821 neonati sono stati segnalati per FAOD all'attenzione dei Centri Clinici di riferimento. Sono state eseguite acilcarnitine di conferma su plasma, acidi organici urinari e analisi molecolare del gene specifico, confermando 427 pazienti. 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%).

DISCUSSIONE:

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).

(96)

Lo Screening della Biotinidasi in Italia negli ultimi 15 anni. Il difetto parziale va trattato?

Meli C¹, Bordugo A³, Burlina A⁶, Carducci C⁴, Caruso U⁵, Dionisi-Vici C⁷, Gasperini S⁹, La Marca G², Spada M⁸

¹Lab. Mal. Metaboliche, AOU Pol - S.M., Catania, Italy, ²Univ. degli Studi di Firenze, AOU Meyer, Firenze, Italy, ³U.O. Pediatria, AOU int. di Verona, Verona, Italy, ⁴Dip di Med. Sper. Univ La Sapienza, Roma, Italy, ⁵Lab. Screen. Neon., Osp. Gaslini, Genova, Italy, ⁶U.O.C. Mal. Metab. Ered., AOU Padova, Padova, Italy, ⁷U.O.C. Pat. Metabolica, OPBG, Roma, Italy, ⁸U.O. Pediatria, Osp. Reg. Margherita, Torino, Italy, ⁹U.O.S. Mal. Metab. Rare, Osp. S.G., Monza, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: il deficit di biotinidasi (BTD) rientra tra le patologie previste nel pannello obbligatorio dello Screening Neonatale Esteso (SNE) in Italia. Tale screening veniva già eseguito in alcune regioni italiane prima ancora dell'obbligatorietà. Questo lavoro nasce dall'esigenza di far chiarezza sul comportamento da adottare riguardo la presa in carico dei neonati con difetto parziale di BTD individuati allo SNE. Pertanto è stato inviato un questionario sia ai centri screening che ai centri clinici di riferimento allo scopo di estrapolare i dati riguardanti sia l'incidenza della patologia nel territorio italiano che il comportamento adottato in merito al trattamento terapeutico delle forme parziali.

METODI / PAZIENTI: i risultati di tale studio hanno evidenziato 34 pazienti con deficit totale di BTD e 278 pazienti con difetto parziale di BTD nel periodo di attività di screening compreso tra il 2005 e il 2020.

RISULTATI: dai dati pervenuti è stata riscontrata eterogeneità nella condotta terapeutica delle forme parziali poiché la supplementazione con biotina variava nei diversi centri clinici da un minimo di 5 mg/die ad un massimo di 20 mg/die. Tale discordanza dipendeva dall'attività enzimatica residua e dalla tipizzazione molecolare del paziente. Inoltre dai dati ottenuti non si evince uniformità circa la durata del trattamento.

DISCUSSIONE: la prospettiva di questo lavoro è quella di giungere alla stesura di linea guida per uniformare il comportamento da adottare nella presa in carico dei neonati con difetto parziale di BTD.

(97)

Deficit di triptofanil-tRNA sintetasi mitocondriale: una nuova forma di parkinsonismo degenerativo infantile

Novelli M¹, Galosi S¹, Danti R², Nardecchia F¹, Ghezzi A⁵, Alfonsi C^{1,3}, Gigliotti F¹, Martinelli D⁴, Zorzi G², Garcia-Cazorla A³, Nardocci N², Leuzzi V¹

¹Unit Neurologia Eta Evol, La Sapienza, Roma, Italy, ²Unit Neurologia Eta Evol, Ist C.Besta, Milano, Italy, ³Her Metab Dis Unit, S. Joan de Deu Hosp, Barcellona, Spain, ⁴Div Metabolismo, Osp. Ped. Bambino Gesù, Roma, Italy, ⁵Unit Genetica Med Neurog, Ist C.Besta, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Le aminoacil-tRNA sintetasi mitocondriali sono enzimi essenziali nel processo di traduzione mitocondriale. Mutazioni nel gene *WARS2*, codificante la triptofanil-tRNA sintetasi mitocondriale, si associano a disturbi neurologici ad esordio precoce, che includono leucoencefalopatie severe ad esordio infantile e fenotipi più lievi con disabilità intellettiva, segni piramidali ed extrapiramidali.

METODI / PAZIENTI:

Sono stati raccolti i dati clinici, biochimici, genetici e di neuroimaging di 5 pazienti con encefalopatia associata a *WARS2* (1 caso precedentemente pubblicato e 4 di recente segnalazione). Attraverso videoregistrazioni seriate è stato valutato il fenotipo neurologico dei pazienti, con particolare attenzione alla fenomenologia del disturbo del movimento.

RISULTATI:

I pazienti riportati hanno presentato un esordio di malattia entro i 2 anni di vita, con deterioramento neurologico e sviluppo di parkinsonismo-distonia, più o meno associato a segni cerebellari. I sintomi all'esordio erano rappresentati da un peculiare tremore a bassa frequenza associato a deterioramento del controllo posturale con ipotonia assiale. Nel corso della malattia si sono inoltre evidenziati crisi oculogire, disautonomia, disfagia, gastroparesi, epilessia, spasticità, atassia e disturbi psichiatrici. In tutti i pazienti è stata riscontrata una riduzione dell'acido omovanillico nel liquor, suggerendo una deplezione della dopamina cerebrale. La somministrazione di L-Dopa, inizialmente efficace, ha causato nell'arco di 2-3 anni, la comparsa di fenomeni on-off. Tre dei 5 pazienti, tutti con parkinsonismo grave, erano portatori della variante c.37T>G (p.Trp13Gly).

DISCUSSIONE:

Le mutazioni di *WARS2* sono una causa importante di parkinsonismo degenerativo infantile con deficit secondario di dopamina. A differenza dei disordini primari delle amine biogene, la risposta alla L-Dopa deteriora nel tempo, in maniera simile alla malattia di Parkinson dell'adulto.

(98)

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

Randazzo M¹, Cernigliaro L¹, Sapuppo A², Colella T¹, Romanello G¹, Meli C², Fiumara A², Barone R¹
¹UO Neuropsichiatria Infantile AOU Pol, Catania, Italy, ²CRR MET, UO CI Ped, Univ Catania, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND

La D-2-idrossiglutaricoaciduria (D-2-HGA) di tipo I è una malattia neurometabolica causata da mutazioni di *D2HGDH* codificante per D2idrossiglutaricodeidrogenasi. È caratterizzata da ritardo globale dello sviluppo/disabilità intellettiva, ipotonia, epilessia, macrocefalia, anomalie RMN encefalo, disturbi 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.

METODI/PAZIENTI

Descriviamo un paziente affetto da D-2-HGA di tipo I (genotipo c.326C>G/c.457A>G). All'esordio (12 mesi) presenza di ritardo globale dello sviluppo, ipotonia, episodi critici generalizzati convulsivi. Dall'età 3 anni vomito episodico, disturbo del sonno, movimenti ritmici del capo, iperattività, auto/eteroaggressività. All'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'emotività 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).

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. La valutazione prospettica non ha evidenziato andamento progressivo della sintomatologia.

(99)

Casi di ipotiroidismo transitorio: distribuzione geografica nella Sicilia Occidentale

Amodeo R¹, Cocciadiferro L¹, Santoro L¹, Graci S¹, Calagna G¹, Tolone M³, Maggio M², Aronica T¹
¹CSN Sicilia Occ Osp Ped G Di Cristina, Palermo, Italy, ²Dip Universitario PROMISE UNIPA, Palermo, Italy, ³Dip. SAAF UNIPA, Palermo, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

L'IC transitorio può manifestarsi nella popolazione neonatale esposta ad un insufficiente apporto nutrizionale e/o ambientale di iodio nel periodo gestazionale e nei primi giorni di vita: la tiroide viene iperstimolata con conseguente aumento del TSH alla nascita. La concentrazione del TSH su DBS determinata allo SNE, può essere utilizzata come indicatore indiretto dell'efficacia del programma di iodoprofilassi, secondo cui non più del 3% del totale dei nati dovrebbe presentare valori di TSH > 5 µUI/mL al test di screening neonatale

METODI / PAZIENTI:

Sono stati analizzati i dati relativi ai nati vivi nell'anno 2021. I valori di TSH su DBS sono stati determinati con metodo immunofluorimetrico a tempo risolto. È stata valutata la significatività statistica delle variabili incluse nel nostro dataset versus TSH con Wilcoxon test e Kruskal-Wallis, per il confronto tra più gruppi (residenza, età gestazionale, età al prelievo)

RISULTATI:

Dei 17416 neonati sottoposti a SNE, 913 sono stati richiamati per la ripetizione del test (TSH ≥ 6 µUI/mL), 217 sono stati confermati al secondo prelievo e di questi 89 sono stati inviati in consulenza endocrinologica. 1379 nuovi nati avevano un valore di TSH > 5 µUI/mL al primo screening pari a 8.9% dei nati. Non è stata trovata un'associazione significativa tra livelli di TSH e la variabile provincia di residenza. Inoltre le province di residenza sono state classificate in base alla vicinanza al mare ma non è stata evidenziata una relazione tra aumento di TSH e quest'ultima. Per le altre variabili i dati ottenuti non discordano dai quelli presenti in letteratura

DISCUSSIONE:

I risultati di questa analisi mettono in evidenza la non sufficiente applicazione del programma di iodoprofilassi nelle province di afferenza al CSN della Sicilia Occidentale e la necessità di implementare la sorveglianza. Quanto osservato può spiegare l'elevata incidenza di IC transitorio e di richiami nella popolazione studiata

(100)

Differenti fenotipi clinici associati a una rara mutazione del gene *NPC1* in due pazienti affetti da Malattia di Niemann Pick di tipo C

Cirnigliaro L¹, Randazzo M¹, Sapuppo A², Sgroi R³, Torrevecchia C³, Nicoletti A³, Dardis A⁴, Mostile G⁵, Rizzo R¹, Barone R¹, Fiumara A²

¹UO Neuropsichiatria Infantile AOU Pol, Catania, Italy, ²CRR MET, UO CI Ped, Univ Catania, Catania, Italy, ³Dip. G. F. Ingrassia, Sez. Neurosc., Catania, Italy, ⁴AOU Udine, CRR Mal Rare, Udine, Italy, ⁵Dip G F Ingr, Sez Neurosc, IRCSS Oasi Tr, Catania - Troina, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND

La malattia di Niemann-Pick di tipo C (NPC) è una malattia lisosomiale dovuta a mutazioni nei geni *NPC1* o *NPC2*, codificanti per proteine coinvolte nel trasporto di colesterolo e lipidi all'interno della cellula, con conseguente accumulo di colesterolo non esterificato nei lisosomi. Riportiamo due pazienti non consanguinei affetti da NPC con rara mutazione *NPC1* e variabilità fenotipica.

METODI/PAZIENTI

Paziente 1: sviluppo psicomotorio nella norma. In età scolare, disturbo specifico dell'apprendimento. All'età di 16 anni distonia ingravescente con esordio all'arto superiore di sx. All'età di 20 anni paralisi sopranucleare di sguardo, distonia generalizzata, atassia, disartria e disfagia episodica. RMN encefalo negativa. Paziente 2: ritardo dello sviluppo con disabilità intellettiva di grado moderato e disturbo del comportamento (iperattività). All'età di 22 anni paralisi sopranucleare di sguardo, aprassia ideomotoria, acatisia, atassia, disartria, disfagia intermittente e crisi epilettiche generalizzate. RMN encefalo indicativa di atrofia cerebrale e cerebellare. Niemann-Pick type C Clinical Severity Scale 5-Domain (5-D NPCCSS): 10/25 in entrambi i pazienti.

RISULTATI

Filipin test in fibroblasti positivo, chitotriosidasi plasmatica nella norma. Ossisteroli plasmatici aumentati in paziente 1. Analisi NGS indicativa in entrambi i pazienti di rara delezione intronica (c.3592-7_3592-3delCTTTT) del gene *NPC1* in omozigosi, precedentemente riportata in un paziente con esordio in età adulta (1).

DISCUSSIONE

Lo studio evidenzia delezione intronica c.3592-7_3592-3delCTTTT di *NPC1*, associata a due diversi fenotipi clinici: prevalente disturbo del movimento (paziente 1) e sindrome cognitivo-comportamentale (paziente 2).

(101)

La mutazione c.376A>G (pS126G) del gene GLA determina accumulo nel Reticolo Endoplasmico e ridotta localizzazione lisosomiale.

Bonapace G¹, Moricca M¹, Riillo C¹, Apa R¹, Sestito S¹, Begucci M¹, Pelaia G¹, Concolino D²
¹U.O. Ped Spec, Univ Magna Graecia, Catanzaro, Italy, ²U.O. Ped Spec, Univ Magna Graecia, Catanzaro, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La malattia di Fabry(FD) è una patologia da accumulo lisosomiale dovuta al deficit dell'alfa galattosidasi A, caratterizzata da forme classiche ad esordio infantile e varianti non classiche ad esordio tardivo. Le varianti non classiche si caratterizzano per coinvolgimento prevalente o esclusivo cardiaco e renale associato a mutazioni con attività enzimatica residua. La mutazione atipica c.376A>G (p.S126G) è stata classificata come non patogenetica e di conseguenza non trattabile con le terapie ad oggi disponibili.

METODI / PAZIENTI:Sulla base di uno studio bioinformatico preliminare, abbiamo valutato l'ipotesi di una possibile induzione di Stress del reticolo e alterazione dei processi maturazione. La mutazione è stata inserita ed espressa in un modello di cellule Endoteliali Renali Umane (HEK) e sono stati valutati i processi di maturazione all'interno del reticolo (ER) mediante tecniche di Western Blot e Immunofluorescenza indiretta.

RISULTATI:Rispetto al controllo WT, la proteina S126G risulta fortemente ritenuta all'interno del ER, presenta la significativa riduzione all'interno del lisosoma in assenza di una aumentata ubiquitinazione e degradazione proteosomica, e mantiene un alto grado di sintesi.

DISCUSSIONE:Sulla base di queste evidenze preliminari è possibile affermare che la mutazione atipica S126G è in grado di innescare un meccanismo patogenetico legato ad un guadagno di funzione negativa, per la ritenzione nell'ER, unfolded protein response (UPR) che se prolungato può indurre apoptosi e danno endoteliale e non alla perdita di attività residua. Sono in corso esperimenti di esecuzione per confermare il danno dell'ER, chiarire l'impatto sui processi di trasporto e maturazione nel lisosoma e valutare se uno degli chaperones farmacologici più efficaci nella terapia del Fabry (1-deoxygalactonojirimycin), sia in grado di alleviare le alterazioni cellulari legate a tale mutazione

(102)

Ipoglicemia neonatale persistente: nuova variante del gene PRKAR1A ricorrente in 3 generazioni di affetti da acrodisostosi tipo 1.

Galati A¹, Delvecchio M¹, Simonetti S², Masciopinto M¹, Palladino S³, Resta N⁴, Fischetto R¹

¹UOC Malattie Metaboliche PO Giovanni XXI, Bari, Italy, ²Clin Pathology Unit, Po Giovanni XXIII, Bari, Italy, ³UOSD Radiologia Po Giovanni XXIII, Bari, Italy, ⁴Medical Genetics Unit, Univ A. Moro, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

L'acrodisostosi è caratterizzata da bassa statura, disabilità intellettiva, dismorfismi facciali, brachidattilia e resistenza ormonale multipla dovuta a variante in eterozigosi del gene PRKAR1A.

METODI / PAZIENTI:

Descriviamo una paziente di sesso femminile di 9 mesi di vita con caratteristiche cliniche compatibili con acrodisostosi e riscontro di mutazione del gene PRKAR1A nella madre, zio e zia materni e nonna materna. Nata pretermine (33 settimane EG, PN 2360 g), TC urgente per tracciato "preagonico"; asfissia, ipotonia, ventilazione a pressione positiva con miglioramento parametri vitali. In seconda giornata ipoglicemia grave sintomatica ripetuta (glicemia 40 mg/dl), infusione di soluzione glucosata fino a 14 mg/kg/min di glucosio per 3 giorni con miglioramento e passaggio ad alimentazione enterale. Monitoraggio glicemico in continuo con ipoglicemie borderline ed avvio di alimentazione orale con latte per pretermine e maltodestrine. Alla dimissione valori glicemici tra 55 e 70 mg/dl nelle ore precedenti al risveglio. A 3 mesi di vita iniziava diazossido a 10 mg/kg/dose fino a 13 mesi, ottenendo stabilità glicemica. A 23 mesi: normoglicemica, curve di crescita ai limiti inferiori. Test al glucagone: aumento della glicemia del 30% rispetto al basale di partenza (45 mg/dl).

RISULTATI:

Sequenziamento del gene PRKAR1A: variante c.524A>G p. (Tyr175Cys) in eterozigosi di provenienza materna.

DISCUSSIONE:

Il 25% dei neonati che nasce con acrodisostosi di tipo 1 presenta ipoglicemia con risoluzione nelle prime settimane di vita. Nella nostra paziente l'ipoglicemia è stata particolarmente marcata ed è durata per tutto il primo anno di vita. La scelta del diazossido è discutibile ma è stata efficace. Dati in vitro mostrano che mutazioni di questo gene possano provocare un'alterazione del rapporto molare tra glucagone/insulina. Il gene PRKAR1A può essere determinante nell'ipoglicemia neonatale ed è da considerare nella diagnostica differenziale.

(103)

Caratterizzazione di una *signature* metabolica in modelli di Mucopolisaccaridosi IIIB

Caterino M^{1,2}, De Pasquale V³, Costanzo M^{1,2}, Fedele R², Scarcella M¹, Ciampa M¹, Pavone L¹, Ruoppolo M^{1,2}

¹Dip Med Mol e Biotec Med, Univ Fed II, Napoli, Italy, ²CEINGE Biotec Avanzate F Salvatore, Napoli, Italy, ³Dip Med Vet e Prod Anim, Univ Fed II, Napoli, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La Mucopolisaccaridosi (MPS) IIIB è una malattia da accumulo lisosomiale dovuta alla carenza dell'enzima NAGLU (α -N-acetilglucosaminidasi) coinvolto nel catabolismo dell'eparan solfato (HS). La difettiva *clearance* lisosomiale di suddetti polimeri ne determina l'accumulo sulla superficie cellulare, nella matrice extracellulare e nei lisosomi stessi. Un approccio terapeutico innovativo, basato sull'uso di un legante competitivo dell'HS, NK1 variante naturale di splicing del fattore di crescita epatocitario, è stato testato in una linea cellulare SK-NBE non esprimente NAGLU (SK-NBE NAGLU^{-/-}). Il trattamento determina la riduzione di HS e il recupero del fenotipo lisosomiale.

METODI: Sono stati analizzati i profili metabolici di cloni SK-NBE NAGLU^{-/-}, in presenza e in assenza di trattamento con NK1, mediante un approccio sperimentale di metabolomica e lipidomica *targeted*. Inoltre, tessuti di cervello di topi MPS IIIB sono stati impiegati in dosaggi di validazione.

RISULTATI: I risultati indicano una *signature* metabolomica caratteristica della linea cellulare SK-NBE NAGLU^{-/-} che include la disregolazione quantitativa di metaboliti e lipidi. L'analisi statistica, che tiene conto dello score VIP (variable importance in projection), identifica oltre 40 molecole come variabili discriminanti tra le condizioni analizzate. Le variazioni metaboliche e lipidiche osservate sono state validate in tessuti neuronali del modello murino MPS IIIB. Infine, il trattamento con NK1 reverte il profilo metabolico in cloni cellulari SK-NBE NAGLU^{-/-}.

DISCUSSIONE: I risultati prodotti consentono di definire una 'signature metabolica' caratteristica per il fenotipo neuronale della MPS IIIB e di identificare metaboliti chiave che potrebbero essere utilizzati come possibili marcatori sia per la progressione della malattia che per la valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici.

(104)

Cambiamenti anatomici e vascolari del nervo ottico in pazienti con fenilchetonuria trattata precocemente

Gaudiomonte M¹, Viggiano P¹, Guerriero S¹, Alessio G¹, Boscia F¹, Carella A¹, De Giovanni D¹, Favia V¹, Tummolo A¹, Sorice G¹, Fischetto R¹

¹Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: lo scopo dello studio è analizzare le alterazioni strutturali e vascolari peripapillari in entrambi gli occhi di pazienti adulti affetti da fenilchetonuria (PKU) rispetto a soggetti sani mediante tomografia a coerenza ottica Spectral Domain (SD-OCT) e angiografia a coerenza ottica (OCTA).

METODI / PAZIENTI: sono stati arruolati 10 pazienti con fenilchetonuria trattata precocemente (ETPKU) e 10 pazienti sani. Tutti i pazienti sono stati studiati con SD-OCT e OCTA. Gli outcome principali valutati sono stati: (1) lo spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari (pRNFL) e (2) la densità vascolare dei capillari radiali peripapillari (RPCVD).

RISULTATI: i pazienti con ETPKU mostrano una lieve riduzione dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari rispetto ai pazienti sani. Tuttavia questa differenza non è risultata statisticamente significativa ($111 \pm 12,7$ vs $112 \pm 16,2$; $p=0,56$). Allo stesso modo, i parametri OCTA (RPCVD) non hanno mostrato variazioni statisticamente significative tra i due gruppi ($p>0,05$).

DISCUSSIONE: la fenilchetonuria in pazienti adulti con un rigoroso controllo dietetico precoce non sembra determinare danno vascolare alla papilla ottica (ONH). I nostri risultati indicano l'importanza di una dieta rigida a basso contenuto di fenilalanina ai fini della conservazione di perfusione e funzionalità del disco ottico.

(105)

SCAD: esperienza dello SNE in Regione Lombardia dal 2016 al 2020

Furlan F¹, Menni F¹, Rovelli V³, Banderali G³, Cappelletti L², Cereda C², Fornaciari A⁴, Gasperini S⁴
¹Fond IRCCS Ca'Granda Osp Mag Policlinico, Milano, Italy, ²Lab Rif Reg SNE-MME, Osp V Buzzi, Milano, Italy, ³SC Pediatria ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, Italy, ⁴UOS MME Osp San Gerardo, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: SCAD è un difetto della beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a trasmissione autosomica recessiva. I programmi di screening neonatale hanno determinato un incremento delle diagnosi ed è emersa una elevata incidenza di casi asintomatici portando alcuni autori a definirlo solo un difetto biochimico. Sono riportate circa 70 varianti patogenetiche del gene ACADS e due, c.511C>T (p.Arg171Trp) e c.625G>A (p.Gly209Ser), con una frequenza di popolazione >1% definiti varianti di suscettibilità. Molti autori non considerano affetti i portatori delle varianti di suscettibilità in omozigosi o eterozigosi composta.

METODI / PAZIENTI: In Lombardia dal 2016 al 2020 sono stati segnalati ai centri Clinici 154 neonati per aumento di C4 e incremento escretivo di ac. Etilmalonico nelle urine.

RISULTATI: Dei 154 neonati segnalati 142 sono sottoposti ad analisi genetica. Sono state riscontrate 2 varianti (patogenetiche o VUS) in 16 neonati, 1 sola variante patogenetica o VUS + almeno 1 variante c.625G>A in 80 soggetti, in 28 casi la variante c.625G>A era presente in omozigosi non associata ad altre varianti patogenetiche, in 2 è stata riscontrata la sola c.625G>A in eterozigosi (Hz), 6 sono risultati Hz per 1 variante patogena o VUS, 10 non avevano varianti nel gene ACADS. Dal punto di vista clinico sono stati identificati 17 casi con alterazioni neurologiche (autismo, ritardo linguaggio, miopatia di nnd).

DISCUSSIONE: anche nella nostra casistica la maggior parte dei soggetti presenta le varianti di suscettibilità come causa del fenotipo biochimico e la maggior parte dei pazienti ad un follow up tra 2 e 4 anni rimangono asintomatici. Riteniamo che sia necessario uniformare la definizione diagnostica e definire il ruolo delle varianti di suscettibilità. Visto l'alto numero di asintomatici sarebbe utile modulare la presa in carico per ridurre l'ansia genitoriale.

(106)

Valutazione a lungo termine della qualità di vita nei pazienti affetti da leucinosi dopo trapianto epatico

Massa P¹, Puma A¹, Cazzorla C¹, Gragnaniello V¹, Gualdi D¹, Loro C¹, Commone A¹, Cananzi M², Cillo U³, Tummolo A⁴, Burlina A¹

¹UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Padova, Italy, ²Gastroenterologia pediatrica, Padova, Italy,

³Chirurgia epatobiliare, Padova, Italy, ⁴UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:Ad oggi il trapianto epatico nella leucinosi rappresenta un trattamento alternativo alla dieta a basso contenuto di leucina. Le principali evidenze scientifiche dimostrano un buon controllo metabolico nel breve periodo post-operatorio con valori di amminoacidi ramificati di circa 1,5-2 volte la media di riferimento. Tuttavia la stabilità metabolica a lungo termine e la qualità di vita (QdV) nei pazienti sottoposti a trapianto è stata raramente riportata in letteratura.

METODI / PAZIENTI:Riportiamo i dati di una coorte di 12 pazienti con leucinosi classica diagnosticati allo screening neonatale. I pazienti sono stati sottoposti a follow-up clinico e biochimico. La qualità di vita (QdV) e gli aspetti emotivi sono stati valutati mediante somministrazione del PedsQL e TAD prima(T0) e dopo(T1)il trapianto epatico.

RISULTATI:L'età media al trapianto era 11.8 anni. 2/12 sono deceduti per complicanze post-operatorie. 10/12 hanno avuto un follow-up di 5.6 anni (± 4). Tutti sono a dieta libera. Nessun paziente è andato incontro a scompenso metabolico. Il valore medio di leucina, isoleucine e valina era rispettivamente di 230.80, 170.37 e 329.37 umol/L nei primi 6 mesi, 268.48, 199.64 e 410.74 umol/L tra i 6 e 12 mesi e 289.33, 211.36 e 501.25 umol/L dopo 12 mesi. Il confronto dei punteggi del PedsQL evidenzia un miglioramento della QdV a 12 mesi dal trapianto ($p=0.0125$) che non si modifica nel lungo termine. Al TAD, 3 pazienti su 12 riportano sintomi di ansia al T0 che persistono al T1. Un paziente riporta fobia sociale al T0 non presente al T1.

DISCUSSIONE:I nostri dati dimostrano il raggiungimento della stabilità metabolica a 12 mesi dal trapianto e un miglioramento della QdV che perdura nel lungo termine. Tali evidenze dimostrano l'importanza di valutare l'impatto a lungo termine sulla QdV e sugli aspetti emotivi dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

(107)

Caratterizzazione cinematica e neurofisiologica nei disturbi dei neurotrasmettitori delle amine biogene

Pollini L¹, Galosi S¹, Manti F¹, Passaretti M¹, Paparella G¹, De Biase A¹, Colella D¹, Angelini L¹, Guerra A¹, Berardelli A¹, Bologna M¹, Leuzzi V¹

¹Dip Neuroscienze umane, Univ La Sapienza, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Il termine "Parkinsonismo Infantile" è stato utilizzato per descrivere fenotipi motori associati ai disturbi dei neurotrasmettitori (NT) delle amine biogene.

Nonostante l'utilizzo di questo termine, vi sono differenze cliniche, eziologiche e fisiopatologiche rispetto ai Parkinsonismi dell'adulto.

Una caratterizzazione neurofisiologica e del movimento può validare l'utilizzo del termine Parkinsonismo nei disturbi NT e fornire informazioni sui meccanismi neurofisiopatologici alla base dei disturbi NT e dei Parkinsonismi dell'adulto.

METODI / PAZIENTI:

Sono stati reclutati 9 pazienti con disturbi NT (3 AADC, 3 GTPCH, 2 TH, 1 PTPS) e 16 controlli sani.

Un task motorio (finger tapping) è stato registrato con sensori di movimento.

Sono stati effettuati paradigmi di stimolazione transcranica magnetica (TMS) per valutare l'eccitabilità corticale, l'inibizione intracorticale e la plasticità sinaptica.

RISULTATI:

L'analisi cinematica mostra una riduzione costante e non progressiva della velocità e dell'ampiezza del movimento rispettivamente in 6 e 7 pazienti. 2 pazienti con deficit di GTPCH non hanno mostrato alterazioni.

Alla TMS si evidenzia una riduzione dei meccanismi di inibizione intracorticale in 5 pazienti.

DISCUSSIONE:

La bradicinesia riscontrata è simile a quella di alcuni Parkinsonismi atipici, ma diversa da quella della malattia di Parkinson, che è progressiva durante un task motorio.

La TMS ha mostrato normali livelli di eccitabilità corticale (differentemente dai Parkinsonismi) e ridotti livelli di inibizione intracorticale (che indica una disfunzione GABAergica, come nei Parkinsonismi).

In conclusione, caratteristiche cinematiche e neurofisiologiche comuni validano l'utilizzo del termine Parkinsonismo nei disturbi NT.

La presenza di caratteristiche differenti supporta invece l'idea che alcuni aspetti motori visti nei Parkinsonismi dell'adulto possano dipendere da meccanismi ulteriori rispetto al solo deficit di dopamina.

(108)

IPOFOSFATASIA: IL PERCORSO DIAGNOSTICO IN UN LATTANTE

Gaeta A³, Carluccio G³, Palladino S³, Masciopinto M¹, Ruggiero C¹, Simonetti S², Guarnieri V⁴, Causio F¹, Galati A¹, Fischetto R¹

¹UOC Malattie Metaboliche PO Giovanni XXI, Bari, Italy, ²Clin Pathology Unit, Po Giovanni XXIII, Bari, Italy, ³UOSD Radiologia Po Giovanni XXIII, Bari, Italy, ⁴UOC Gen Med, Casa Sol Soffer, San Giovanni Rotondo, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La diagnosi differenziale nell'ambito dell'abuso infantile è di cruciale importanza per evitare gravi conseguenze medico legali.

METODI / PAZIENTI:

Un neonato di 20 giorni viene portato in pronto soccorso con pianto insistente, lesioni cutanee rossastre in regione addominale e sui glutei. Primogenito di genitori giovani, entrambi occupati, con titolo di studio di licenza media inferiore. Non riferiscono patologie nel gentilizio, eccetto artrosi dell'anca nel ramo materno. Negano uso di alcol e abitudine al fumo. Nato da parto spontaneo a termine e perinatalità normale. Allattamento al seno con adeguato incremento ponderale, con difficoltà di suzione al seno tra il 15° ed il 20° giorno. Tre settimane dopo, secondo accesso in pronto soccorso, i genitori notano durante il cambio del pannolino, edema della gamba destra e dolenzia alla palpazione ed al movimento dell'arto e pianto inconsolabile. Una radiografia evidenzia "corner fractures" della metafisi femorale, con ipotesi di sindrome del bambino scosso. Il Servizio di Medicina Legale ed i Servizi Sociali vengono informati. Vengono effettuati ulteriori approfondimenti diagnostici: EEG nella norma per l'età, esame oculare con fondus oculi normale e sclere grigiastre. Le lesioni cutanee precedenti si risolvono. Alla valutazione ortopedica, migliora il quadro radiologico con l'applicazione di gessetti. Viene quindi sospettata una patologia congenita dell'osso.

RISULTATI:

Con la tecnica NGS viene evidenziata una mutazione missenso in eterozigosi del gene ALPL c.620A>C-p (esone 5), codificante per una porzione critica della proteina fosfatasi alcalina non tessuto-specifica. Questa alterazione causa un errore congenito del metabolismo, con difettosa mineralizzazione di osso e dente.

DISCUSSIONE:

Questo lavoro introduce delle novità in diagnosi differenziale nell'ambito dell'abuso infantile, evidenziando come dei reperti clinici possano condurre a formulare delle ipotesi sbagliate.

(109)

Impatto dell'attività fisica sulla riduzione del grado di infiammazione nei pazienti con fenilchetonuria

Loro C¹, Gragnaniello V¹, Puma A¹, Guerardi D¹, Massa P¹, Spinella P¹, Cazzorla C¹, Burlina A¹

¹Azienda Ospedale Università di Padova, Padova, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Nella fenilchetonuria classica (PKU) una dieta non bilanciata può causare alterazioni nutrizionali quali osteopenia e obesità. Diete ipercaloriche e aproteiche possono modificare il tessuto adiposo con cambiamenti nell'adipocita tramite alterazione del pattern di secrezione delle adipochine. Gli studi sulla popolazione generale mostrano diverse associazioni tra attività fisica e biomarcatori dell'infiammazione, tuttavia in letteratura non vi sono dati specifici riguardanti i soggetti PKU. Il nostro studio valuta il rapporto tra attività fisica e stato infiammatorio nei PKU.

METODI / PAZIENTI:

Sono stati valutati 12 pazienti PKU (F=7,M= 5), di età media 22,2±8 anni e BMI variabile (22,8±4,2 kg/m²). Nel follow-up, oltre alla valutazione di Phe e Tyr, sono stati studiati: composizione corporea, apporto proteico, tolleranza alla phe, attività fisica e interleuchine plasmatiche (TNF-a, IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8). L'attività fisica (PA) è stata valutata con un questionario validato (IPAQ) sui 7 giorni precedenti la visita. La composizione corporea dei PKU è stata valutata mediante antropo-plicometria (Holtain 600).

RISULTATI:

Il gruppo di 12 pazienti è stato suddiviso in: 5/12 "inattivo" (PA2520 met). Il gruppo di "inattivi e sufficientemente attivi" mostra un aumento statisticamente significativo del TNF-a rispetto al gruppo di "attivi" (12,66±2,89 ng/L vs 5,42±1,47 ng/L; p=0,0043). I due gruppi non presentano differenze per BMI, peso, apporto proteico e composizione corporea. Non vi sono differenze significative tra i due gruppi nei livelli delle interleuchine(ng/L): IL-1B (5,61±1,58 vs 9,1±7,46), IL-2 (8,29±2,63 vs 7,8±1,1), IL-6 (1,47±1,54 vs 1,36±1,2)e IL-8 (32,57±25 vs 7,2±2,2).

DISCUSSIONE:

I pazienti con PKU fisicamente più attivi hanno una ridotta espressione del TNF-a che potrebbe suggerire come l'attività fisica possa avere un ruolo nella modulazione dell'infiammazione sistemica.

(110)

Disturbo del movimento complesso associato a ipoceruloplasminemia

Pollini L¹, Galosi S¹, Novelli M¹, Bernardi K¹, Manti F¹, Nardecchia F¹, Leuzzi V¹

¹Dip Neuroscienze umane, Univ La Sapienza, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

L'aceruloplasminemia è un disturbo del metabolismo del ferro, associato a sintomi neurologici, anemia, diabete e degenerazione retinica, causato da mutazioni recessive nel gene CP. Raramente, sintomi neurologici sono stati associati a mutazioni mono-alleleliche nel gene CP. Questa condizione è stata definita anche "ipoceruloplasminemia". Descriviamo un paziente con disturbo del movimento associato ipoceruloplasminemia.

METODI / PAZIENTI:

La paziente si presentava a 10 anni di età con instabilità della marcia e movimenti involontari. Nei successivi 3 anni si assisteva ad una progressione del quadro con atassia, tremore, bradicinesia e mioclono. Si osservavano inoltre fasi di deterioramento neurologico acuto associati a episodi febbrili. Ripetute RM encefalo documentavano un'atrofia cerebellare progressiva.

RISULTATI:

Un esteso work-up metabolico non mostrava alterazioni di rilievo. Un pannello NGS per atassie documentava una variante patogenetica già descritta nel gene CP [(c.2684G>C (p.G895A)], ereditata dalla madre. Un successivo esoma non mostrava varianti patogenetiche oltre a quella descritta. Una valutazione retrospettiva (e riconfermata) di ceruloplasminemia e cupremia ne mostrava livelli moderatamente ridotti. Sulla base di singole segnalazioni di efficacia in letteratura veniva somministrato zinco acetato con stabilizzazione del quadro clinico.

DISCUSSIONE:

La diagnosi di ipoceruloplasminemia, data la presenza di soggetti sani con mutazioni in eterozigosi del gene CP e della presenza di lievi alterazioni biochimiche, è particolarmente complicata ma deve essere considerata perché potenzialmente trattabile. Una fenotipizzazione post-NGS supportata da dati clinici e biochimici compatibili con la letteratura e da un'ulteriore analisi genetica ad ampio spettro in grado di escludere altre anomalie genetiche potenzialmente causative, ha portato alla conferma della diagnosi e ad una terapia in grado di stabilizzarne il decorso.

(111)

LA DISFAGIA NELLE GANGLIOSIDOSI GM2: UN CASE REPORT SULLA MALATTIA DI SANDHOFF

Languino M², Roppa I³, Galati A¹, Fischetto R¹

¹UOC Malattie Metaboliche PO Giovanni XXI, Bari, Italy, ²Dipartimento di Riabilitazione Asl, BAT, Italy,

³UOC Neurologia, PO Giovanni XXIII, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La malattia di Sandhoff è una malattia rara metabolica autosomica recessiva data dalla mutazione del gene HEXB che si manifesta nella forma infantile con deterioramento neurologico, ipotonia e una macchia rosso-ciliegia bilaterale nella regione maculare della retina.

METODI / PAZIENTI:

Descriviamo il caso di una bambina affetta dalla forma infantile della malattia di Sandhoff. Il trattamento logopedico della disfagia ha consentito dagli 11 ai 16 mesi l'alimentazione per os; dai 16 mesi episodi di tosse durante il pasto; a 19 mesi sospensione dell'alimentazione per os per l'insorgenza di complicanze di tipo neurologico ed inserimento di alimentazione alternativa mediante PEG. Nella fase iniziale è stato affiancato il counselling ai caregivers per rendere sicuro ed efficace il momento del pasto. Nella fase terminale si è addestrato il genitore alla somministrazione del pasto per via enterale in braccio con incoraggiamento alla suzione non nutritiva mediante l'utilizzo del cucchiaino in silicone o del dito della mamma o usando la stimolazione tattile con tocco/pressione e vibrazione nella cavità orale e nella zona periorale. La contemporaneità degli stimoli orali e periorali alla nutrizione enterale è servita a sperimentare il momento del pasto come positivo e di tipo relazionale con il genitore.

RISULTATI:

Il supporto logopedico e il monitoraggio della funzionalità deglutitoria hanno permesso in una prima fase l'alimentazione per os in modo sicuro. Nelle fasi terminali della patologia sono stati utili al fine di offrire una buona qualità di vita e contenere l'insorgenza di complicanze secondarie alla disfagia. Non sono infatti stati riferiti, durante tutto il periodo di osservazione, episodi di aspirazione, inalazione o penetrazione né di polmoniti ab ingestis.

DISCUSSIONE:

Riteniamo dunque di fondamentale importanza iniziare precocemente il trattamento logopedico della disfagia in questi pazienti.

(112)

Deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (3 MCC) screening neonatale esteso (SNE): esperienza in Lombardia.

MENNI F¹, Rovelli V³, Cereda C², Banderali G³, Saielli L², Crescitelli V⁴, Furlan F¹, Gasperini S⁴

¹Fond IRCCS Ca'Granda Osp Mag Policlinico, Milano, Italy, ²Lab Rif Reg SNE-MME, Osp V Buzzi, Milano, Italy, ³SC Pediatria ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, Italy, ⁴UOS MME Osp San Gerardo, Milano, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:In epoca pre-SNE, 3 MCC era associato in letteratura a significativi effetti neurologici e biochimici, i reports riguardanti i pazienti identificati da SNE segnalano incremento dell'incidenza per la maggior parte di tipo asintomatico. Riportiamo l'esperienza Lombarda dall'avvio del programma di screening neonatale esteso dal 2016 al 2021

METODI / PAZIENTI:in Lombardia sono stati segnalati ai Centri Clinici 69 neonati con valori aumentati di 3-idrossiisovalerilcarnitina (C5OH) e concomitante alterazione degli acidi organici urinari. Le rispettive madri sono state sottoposte ad approfondimento metabolico per verificare l'eventuale origine materna.

RISULTATI:Del totale dei 97 soggetti tra neonati e mamme, 64 sono stati indagati con analisi genetica: 14(22%) sono risultati affetti in quanto portatori di varianti patogene a carico dei geni MCCC1 (4 pazienti) o MCCC2 (10 pazienti). Nei restanti casi indagati molecolarmente per MCCC1 o MCCC2, 13 sono risultati eterozigoti mentre nei restanti soggetti non sono state identificate varianti patogenetiche a fronte di dati biochimici e urinari suggestivi di patologia 3-MCCC. I 14 soggetti diagnosticati risultano tuttora in follow up. Nessuno dei pazienti identificati ad oggi mostra segni clinici rilevanti. Sulla base dei nostri dati, è possibile stimare che l'incidenza del deficit di 3-MCC in Lombardia si assesti a circa 1:28.000 nati vivi (contro 1:30 – 50.000 descritte nel mondo).

DISCUSSIONE:i nostri dati supportano quelli presenti in letteratura sull'incremento della diagnosi di 3MCC e sulla assenza di segni e sintomi. Il nostro follow up è però limitato ad un massimo di 6 anni e pertanto è necessario proseguire la presa in carico per valutare l'evoluzione a lungo termine. Si impone però una riflessione sugli iter di follow up necessari e sulle finalità dell'identificazione precoce di pazienti affetti da deficit di 3-MCC

(113)

SARS-CoV2 e MME: l'esperienza del Policlinico di Sant'Orsola di Bologna.

Agnelli G¹, Stecchi M¹, Perazza F¹, Mita D¹, Brodosi L¹

¹Centro IICB, AOSP SantOrsola, UniBo, Bologna, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

Come Centro per le Malattie Metaboliche Ereditarie abbiamo censito l'incidenza di infezione da SARS-CoV2 nei nostri pazienti, con i relativi sintomi acuti e cronici, al netto anche dello stato vaccinale.

METODI / PAZIENTI:

Abbiamo sottoposto a tutti i pazienti con MME afferenti al nostro Centro un questionario telefonico su SARS-CoV2. Abbiamo valutato le vaccinazioni effettuate, con eventuali effetti collaterali, le infezioni Covid, con relativa sintomatologia, ed eventuali sintomi long covid. I sintomi riferiti sono stati classificati secondo le categorie proposte dall'OMS.

RISULTATI:

Abbiamo contattato 93 pazienti con differenti MME: hanno risposto 64 pazienti, con età media di 36 anni. Si è vaccinato per SARS-CoV2 l'86% del campione, di cui il 78% ha riferito effetti avversi: i più frequenti sono stati reazione locale, febbre e astenia. Il 42% del campione ha contratto un'infezione da SARS-CoV2, meno del 10% di questi prima di eventuale vaccinazione. I più frequenti sintomi riferiti sono astenia, febbre e cefalea; il 19% è rimasto asintomatico, in nessun caso è stato proposto un ricovero ospedaliero. Dei contraenti malattia il 37% ha riferito sintomi "long Covid", i più frequenti dei quali sono respiro corto, palpitazioni e febbre.

DISCUSSIONE:

I dati raccolti indicano un'aderenza al piano vaccinale paragonabile a quello della popolazione italiana generale (86% vs 91.5% con almeno una dose), con simile prevalenza di dosi per fornitore. Anche la prevalenza di infezione da SARS-CoV2 è paragonabile a quella della popolazione italiana generale. Si evidenzia una moderata intensità di sintomi e l'assenza di ricoveri ospedalieri, verosimilmente dovuta alla giovane età (solo 9% over 50 anni) dei pazienti facenti parte del nostro campione.

(114)

Valori aumentati di citrullina allo screening neonatale: falsi positivi e portatori asintomatici, esperienze della Regione Lombardia.

Gasparini S³, Crescitelli V³, Banderali G¹, Rovelli V¹, Lucchi S², Cereda C², Menni F⁴, Furlan F⁴

¹Dip Ped, H San Paolo, Univ degli Studi, Milan, Italy, ²Reg Lab Newborn Screening H V.Buzzi, Milano, Italy, ³UOS MME Ospedale San Gerardo, Monza, Italy, ⁴IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

Introduzione/background: la citrullinemia di tipo 1 (CTLN1) è un difetto congenito del metabolismo autosomico recessivo dovuto a varianti a carico del gene ASS1. Riportiamo i dati dei neonati segnalati ai Centri Clinici per aumento della citrullina dall'introduzione dello screening neonatale esteso in Lombardia. **METODI/pazienti:** dal 2016 ad oggi sono stati segnalati 94 neonati per sospetta citrullinemia. Riportiamo i dati relativi ai valori di citrullina media e dei risultati genetici. **RISULTATI:** Il valore medio di citrullina plasmatica al primo controllo clinico è risultato pari a 265 umol/L. Di questi soggetti, 53 sono stati sottoposti a indagini genetiche e in 15 è stata confermata la diagnosi genetica di CTLN1 su sanger e in 27 lo stato di portatore di una sola variante patogenetica di ASS1. Nessuno dei neonati identificati ha ad oggi mai presentato valori di ammonio superiori alla norma, nè in fase di conferma diagnostica nè in occasione dei controlli successivi. Inoltre nessuno ha ad oggi mai presentato alterazioni cliniche significative. Il valore di citrullina, confrontato tra neonati affetti e neonati portatori, è risultato pari a 303 umol/L vs. 91 umol/L, evidenziando come sia verosimilmente possibile sulla base dei parametri biochimici già differenziare i veri malati. Sulla base dei nostri dati è inoltre possibile stimare come l'incidenza di CTLN1 si assesti ad oggi a circa 1:30.000. **DISCUSSIONE:** le varianti a carico del gene ASS1, specie se in eterozigosi, possono portare a un lieve incremento dei valori di citrullina che spesso non correlano con alcuna anomalia clinicamente rilevante. Risultano necessari ulteriori studi di popolazione per identificare cut off biochimici adeguati all'obiettivo dello screening in modo da non segnalare neonati che presumibilmente non svilupperanno malattia. I test molecolari e gli studi familiari rimangono fondamentali per una diagnosi precisa, consulenza genetica e gestione del paziente.

(115)

INCIDENZA DEI DISORDINI CONGENITI DEL METABOLISMO DIAGNOSTICATI MEDIANTE SNE NELLE PROVINCE DELLA REGIONE PUGLIA

DE GIOVANNI D¹, SIMONETTI S², CARDINALI R², LORE' T², FISCHETTO R¹, TUMMOLO A¹
¹Div Metab Dis, Osp Ped Giov XXIII, Bari, Italy, ²Screening Neon Osp Ped Giov XXIII, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:La legge nazionale 167/2016 ha reso obbligatorio lo screening neonatale esteso (SNE) ai disordini congeniti del metabolismo (DCM) per tutti i neonati in Italia permettendone la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo, ancor prima che si manifestino i sintomi. In Puglia lo SNE è stato avviato nel Gennaio 2017, includendo anche i neonati della regione Basilicata a partire da Gennaio 2019. Riportiamo i risultati dei primi 4 anni e 8 mesi dello SNE in Puglia, analizzando l'incidenza dei DCM nelle singole provincie pugliesi.

METODI / PAZIENTI:spot ematici di 139.037 neonati ottenuti da tutti i centri nascita pugliesi tra gennaio 2017 ed agosto 2022 analizzati con metodica di spettrometria in tandem massa, sono stati inclusi nello studio. I risultati dello screening sono stati confermati mediante test biochimici di conferma e analisi genetica

RISULTATI:Centotrentasette nati in Puglia, sono risultati positivi allo SNE. L'incidenza complessiva dei DCM in Puglia è stata 9 ogni 10.000 neonati, con incidenza più elevata nella provincia di Taranto (13:10.000) e più bassa in quella di Bari (7:10.000). Nella provincia di Bari prevalgono le organico-acidurie (10:10000) e il difetto parziale di biotinidasi (8:10000); mentre i difetti della beta ossidazione sono più frequenti nella provincia di Lecce (2:10.000) e nella provincia di Barletta-Andria-Trani (3:10000). I disordini del metabolismo degli aminoacidi prevalgono nella provincia di Foggia (7:10000), la galattosemia (2:10000) nella provincia di Taranto.

DISCUSSIONE:La distribuzione dei DCM nella nostra regione ha visto delle aree con maggiore incidenza per specifici gruppi di patologie. Studi su un eventuale effetto fondatore alla base di questo riscontro, potrebbero fornire maggiori informazioni e chiarire i motivi di tale distribuzione

(116)

Givosiran nel trattamento dei pazienti sintomatici con porfirie epatiche acute: dati "Real Life" dal Gruppo Italiano Porfirie (GRIP)

Sapuppo A¹, Fiumara A¹, Marcacci M², Guida C³, Di Pierro E⁴, Graziadei G⁴, Granata F⁴, Nicolli A⁵, Poci C⁵, Barbieri L⁶, De Canio M⁶, Giammanco A⁷, Noto D⁷, De Luca G⁴, Marchini S², Savino M³, Ricci A², Cappellini M⁴, Ventura P²

¹CRR-MET, UO Cl Ped, Univ Catania, Catania, Italy, ²Int Med Unit, Cent for Porf, Univ Mod, Modena, Italy, ³CIRP, UOC Nefr, IRCSS Casa Sollievo Soff, San Giovanni Rotondo, Italy, ⁴Dept Intern Med, IRCSS Ca' Gran, Osp Mag, Milano, Italy, ⁵Dept Sc Card-Tor-Vasc e San Pubbl, Un Pd, Padova, Italy, ⁶Porf Rare Dis Cent, IRCSS S.Gallicano, Roma, Italy, ⁷CERMMET, PROMISE, Univ Pa, Palermo, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Givosiran, approvato in Europa >12 anni per i pazienti affetti da porfiria epatica acuta (AHP), agisce sull'enzima ALA sintasi 1 con meccanismo a "RNA interference", riducendo ALA e PBG urinari, l'uso di emina e la frequenza annuale degli attacchi acuti (AA), come dimostrato dall'Envision Study.

METODI/PAZIENTI: Si riportano i risultati preliminari dell'esperienza "Real Life" del Gruppo Italiano Porfiria (GrIP) su pazienti trattati con Givosiran.

RISULTATI: Ad oggi, in Italia sono stati trattati con Givosiran **27 pazienti** (21 femmine; età media 46±13 anni; range 15-70); tempo medio dalla diagnosi al trattamento di 9,5 anni (range 0-35). La diagnosi è stata confermata geneticamente in 22/27 casi (81,5%). Tutti i pazienti avevano avuto AA pre-Givosiran con necessità di ricovero (45%), infusione di glucosio (7,5%) e/o di emina (47,5%). La media di AA pre-Givosiran era di 4,9/anno (range 1-12): 2 pazienti (7,4%) non erano in trattamento profilattico, mentre 11 (40,7%), 4 (14,8%) e 10 (37%) erano in profilassi con eme, glucosio o eme/glucosio, rispettivamente. ALA e PBG urinari pre-Givosiran erano mediamente 13,5±9 e 25. Durante la terapia con Givosiran (20 mesi di osservazione mediana, range 2-52) tutti i pazienti hanno interrotto la profilassi, nessuno ha avuto un AA documentato o ha infuso eme arginato. L'ALA urinario si è normalizzato in 23/27 (85,2%) pazienti, il PBG in 11/27 (40,7%), con riduzione >60% rispetto ai livelli pre-Givosiran, in assenza di effetti collaterali significativi. 17/27 (63%) casi presentavano **iperomocisteinemia** (HHcy) pre-Givosiran e 24/27 (88,8%) un aumento di Hcy dopo Givosiran (7 casi >100 mmol/l), con necessità di integrazione vitaminica e successiva riduzione/normalizzazione di Hcy. 11 casi (40,7%) hanno presentato una diminuzione significativa del eGFR, ma senza dover ridurre/sospendere il trattamento.

DISCUSSIONE: I dati "Real Life" disponibili sembrano confermare il beneficio biochimico e clinico del trattamento con Givosiran nei pazienti sintomatici con AHP.

(117)

Deficit multiplo di Acil-CoA deidrogenasi (MAD) a esordio precoce in neonata pretermine

Servedio M¹, Resta N², Fischetto R³, Laforgia N¹, Simonetti S³, Capodiferro D¹

¹Rep Neon di Bari, univ degli studi di Ba, Bari, Italy, ²Gen Medica, pol di Bari, Bari, Italy, ³Rep Mal Met, Pol di Bari, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND:

La MAD è una patologia rara da deficit della β -ossidazione degli acidi grassi, causata da mutazione dei geni ETFA, ETFB, che codificano per la subunità α e β della flavoproteina di trasferimento degli elettroni, e dalla mutazione del gene ETFDH, codificante per l'ETF deidrogenasi. Esistono 3 fenotipi: ad esordio neonatale con anomalie congenite, ad esordio neonatale senza anomalie congenite (prognosi infausta) e ad esordio tardivo (prognosi favorevole).

METODI / PAZIENTI: Descriviamo il caso di una neonata pretermine (EG 32 settimane) outborn, nata da TC urgente per alterazioni del tracciato CTG in gravidanza complicata da IUGR.

RISULTATI: In corso valutazione genetica.

DISCUSSIONE:

A 72 ore di vita per rapido peggioramento delle condizioni cliniche generali con riscontro di acidosi metabolica scompensata, leucopenia e iperammoniemia viene trasferita presso la nostra U.O. All'ingresso stato soporoso e ipotonia con riflessi arcaici ipoelicitabili. Non evidenti note dismorfiche; All'ecografia encefalo formazioni cistiche multiloculate di grosse dimensioni a livello del corno frontale e del corpo del ventricolo laterale sx e multiple formazioni cistiche a livello dei plessi corioidei. Ecografia renale ed ecocardiografia entrambe nella norma. Agli esami ematochimici: acidosi metabolica, anemia e neutropenia, iperammoniemia, iperaminoaciduria generalizzata. Veniva sospesa la nutrizione parenterale in corso e avviata infusione di Glucosata al 10% e terapia con acido carginico, sodiobenzoato, bioarginina e cofattori vitaminici. Gli acidi organici mostravano un incremento di acido glutarico, acido lattico e dicarbossilici. La valutazione delle Acilcarnitine evidenziava incremento di: Butirilcarnitina, Stearoilcarnitina e Oleilcarnitina, per cui veniva posta diagnosi di MAD e avviata terapia con Carnitina e Riboflavina. In 7° giornata, rapido deterioramento delle condizioni cliniche e scompenso metabolico non responsivo ad alcuna terapia con exitus.

(118)

TRMU: una nuova mutazione a prognosi infausta

Loverro M¹, Laforgia N¹, Capodiferro D³, Simonetti S², Resta N¹

¹Università degli Studi di Bari, BARI, Italy, ²Pat clinica, Policlinico Osp Giov XXIII, BARI, Italy,

³Neonatologia, Policlinico, Bari, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND

Nata pretermine SGA di 35 settimane da TC d'urgenza in gravidanza complicata da oligoidramnios e IUGR.

PAZIENTI

Per distress respiratorio alla nascita è stata ricoverata in TIN. In 1° giornata di vita ha presentato ipoglicemia e acidosi metabolica e nei successivi giorni PT e aPTT allungati e ipertransaminasemia. In 5° giornata di vita per peggioramento delle condizioni generali e ecchimosi diffuse è stata intubata e sottoposta a trasfusione di plasma e globuli rossi, con exitus sopraggiunto in poche ore. L'esame istologico ha evidenziato cellule di cuore, fegato e reni con citoplasma occupato da cisterne del reticolo agranulare dilatate in vescicole e mitocondri caratterizzati da vistose alterazioni regressive delle creste con distruzione e frammentazione.

RISULTATI

L'esoma clinico ha evidenziato variante missenso c.1005C>A(p.His335Gln) del gene TRMU in omozigosi, mai descritta e mutazione del gene DNMI1L in eterozigosi a segregazione materna, classificata come VUS. TRMU è un gene nucleare cruciale per la traduzione del DNA mitocondriale che codifica la tRNA 5-metilaminometil-2-tiouridilato metiltransferasi, che tiola il tRNA mitocondriale. Varianti di TRMU sono associate a insufficienza epatica infantile transitoria, con ipoglicemia, ipertransaminasiemia, coagulopatia, emorragia gastrointestinale, iperlattatemia, anomalie neurologiche e deficit di crescita.

DISCUSSIONE

Le forme ad esordio tardivo possono mostrare miglioramento clinico spontaneo. La VUS del gene DNMI1L evidenziata è stata descritta in associazione di encefalopatia letale da difetto della fissione dei mitocondri e dei perossisomi con atrofia ottica. Nel caso descritto ipotizziamo che l'associazione delle diverse anomalie genetiche abbia giocato un ruolo patogenetico relativamente Alla gravità della presentazione clinica con exitus precoce.

(119)

Una rara causa di ipercolesterolemia giovanile: la malattia da accumulo degli esteri del colesterolo (CESD)

Skublewska D'Elia, De Giovanni, Tummolo P¹

¹Malattie Metaboliche e Genetica Medica, Bari Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: il deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D) è una malattia genetica causata da mutazioni del gene LIPA, responsabile dell'accumulo lisosomiale di esteri del colesterolo e trigliceridi. La forma ad esordio tardivo, CESD (Cholesteryl Ester Storage Disease) si presenta tra l'infanzia e l'età adulta con disfunzione epatica, dislipidemia e progressione verso l'insufficienza epatica, se non trattata. I segni clinici vengono spesso misconosciuti e la diagnosi avviene ancora tardivamente, con successivo ritardo nell'inizio della terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Riportiamo i casi di due fratelli diagnosticati per CESD dopo un lungo iter diagnostico, che hanno raggiunto una stabilità del quadro clinico-biochimico-strumentale, dopo l'inizio dell'ERT.

METODI / PAZIENTI: il primo fratello ha presentato ipercolesterolemia, con HDL ridotta, ipertransaminasemia e steatosi epatica scarsamente responsive alla dietoterapia ed alla terapia farmacologica, sin dall'età di 12 anni. Dopo 8 anni di follow-up, dosando l'attività enzimatica della LAL su spot, è stata fatta diagnosi di CESD ed iniziata terapia enzimatica sostitutiva con sebelipase-alfa. Il fratello minore viene a questo punto indagato per quadro biochimico simile, e all'età di 9 anni riceve diagnosi di CESD.

RISULTATI: dopo 4 mesi di ERT i valori di colesterolo HDL e i trigliceridi sono rientrati nella norma, senza ausilio di ulteriore terapia e/o dietoterapia in entrambi i casi. Gli esami strumentali hanno mostrato stabilizzazione della steatosi epatica e dei valori di transaminasi. Il quadro cardiovascolare è rimasto nella norma. I pazienti non hanno mai presentato effetti avversi alla ERT.

DISCUSSIONE: la CESD può presentarsi con sintomi subdoli e comuni ad altre patologie, la presenza di ipercolesterolemia con HDL ridotto e la non responsività alle comuni terapie disponibili deve porre il sospetto di CESD. La possibilità di un trattamento sicuro ed efficace pone l'indicazione ad una diagnosi più precoce possibile.

(120)

Switch da **Alglucosidase Alfa** ad **Avalglucosidase Alfa**: 9 mesi di follow-up in un paziente con malattia di Pompe ad esordio infantile (IOPD)

Sapuppo A¹, Sciacca P², Cerruto C¹, La Spina L¹, Cirnigliaro L³, Barone R³, Fiumara A¹
¹CRR-MET, UO CI Ped, Univ Catania, Catania, Italy, ²Amb Card Ped, Dep Med CI Sper, Univ CT, Catania, Italy, ³UO NPI, Dep Med CI Sper, Univ CT, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La malattia di Pompe ad esordio infantile (**IOPD**), da carenza dell'enzima **alfa-glucosidasi acida** (GAA), è caratterizzata da cardiomiopatia, ipotonia e iperCKemia, ad evoluzione infausta se non trattata. **Alglucosidase alfa** rappresenta l'unica terapia enzimatica ricombinante (ERT) attualmente disponibile. Recentemente **Avalglucosidase alfa**, ERT a maggior contenuto di mannosio-6-fosfato, è stata resa disponibile in Italia in programma di uso compassionevole.

METODI / PAZIENTI: Paziente IOPD di 7 anni, diagnosticato a 3 mesi per cardiomiopatia ipertrofica (LVmax index 225 g/m²), ipotonia generalizzata, IperCKemia (655 U/L), LDH 1203 U/L, AST 304 U/L, ALT 157 U/L, GAA non dosabile, status CRIM-negativo, confermata geneticamente. Iniziava ERT con **Alglucosidase alfa** (20 mg/kg ogni 14 giorni), con discreta risposta (LVmax 143 g/m²). Per successivo peggioramento della cardiomiopatia, si incrementava ERT sino a 40 mg/kg ogni 7 giorni in regime off-label, con miglioramento cardiaco (LVmax index 98 g/m²), nonostante gravi reazioni allergiche sino allo shock, tali da richiedere premedicazione con cetirizina. Il riscontro di anticorpi **antirhGAA** (1:120000) ha richiesto plasmaferesi. Effettua switch con **Avalglucosidase alfa** in programma di uso compassionevole a 6 anni (3 infusioni a 20 mg/kg, quindi a 40 mg/kg, ogni 14 giorni), con follow-up trimestrale.

RISULTATI: A 9 mesi, si riscontra progressivo miglioramento della **cardiomiopatia** (LVmax index 98 g/m² vs 61 g/m², miglioramento 38%), dell'**ipertransaminemia** (AST 303 vs 195 U/L, ALT 145 vs 107 U/L, miglioramento rispettivamente del 35% e del 26%), **iperCKemia** (1224 vs 799 U/L, miglioramento 35%) e **LDH** (773 vs 565 U/L, miglioramento 27%), ipotonia, linguaggio ed interazione con l'ambiente, in assenza di reazioni avverse.

DISCUSSIONE: **Avalglucosidase alfa** nel nostro paziente IOPD CRIM-negativo ha dimostrato un incoraggiante miglioramento clinico, strumentale e laboratoristico rispetto ad **Alglucosidase alfa**, con segnali positivi sulla qualità di vita.

(121)

Ipertransaminasemia come "spia" di malattia metabolica in età pediatrica: l'esperienza di un centro di 3° livello

Sapuppo A¹, Cerruto C¹, Smilari P², Greco F², Pavone P², Fiumara A¹

¹CRR-MET, UO CI Ped, Univ Catania, Catania, Italy, ²UO CI Ped, Dep Med CI Sperim, Univ CT, Catania, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: L'**aspartato aminotransferasi**(AST) e l'**alanina aminotransferasi**(ALT), enzimi ubiquitari, principalmente epatocitari, vengono rilasciati nel sangue in caso di citolisi, causando **ipertransaminasemia**, come in epatiti, colestasi, infezioni, tumori, ma anche **malattie metaboliche**, spesso non ricercate.

METODI / PAZIENTI: Questo studio retrospettivo include tutti i pazienti ricoverati presso la "Clinica Pediatrica" dell'Università di Catania da gennaio 2002 a dicembre 2021 per **ipertransaminasemia**(AST o ALT o entrambi ≥ 40 U/I).

RISULTATI: Sono stati inclusi 284/13615 pazienti (0-18 anni), di cui 162 maschi (57,04%), 122 femmine (42,96%), età media 4,7 anni. Su 680 ricoveri medi all'anno, $14,9 \pm 5,88$ erano casi di **ipertransaminasemia** ($2,23\% \pm 0,84\%$), già presente in anamnesi in 209/284 (73,59%). Nel 2020, nonostante il sovraffollamento degli ospedali per la pandemia da SARS-COV2, i ricoveri totali sono diminuiti ($n=440$), ma il trend di quelli per ipertransaminasemia ($n=15$) è rimasto stabile. Il valore medio di AST e ALT al ricovero era rispettivamente di 155 U/I e 206 U/I (v.n. < 40 U/I). Alla dimissione, l'ipertransaminasemia è stata confermata in 250/284 pazienti (88,03%), mentre i livelli si sono normalizzati in 34/284 (11,97%). Analizzando retrospettivamente la diagnosi di dimissione, la principale era "**ipertransaminasemia isolata**" (52,46%; $n=149$), il 32,04% ($n=91$) "**malattia non metabolica**", il 15,49% ($n=44$) "**malattia metabolica**", di cui 6/44 Malattia di Wilson; 6/44 Glicogenosi 1A, 5/44 Malattia di Niemann Pick C, 5/44 Malattia di Pompe, 4/44 Disordini Congeniti della Glicosilazione, 3/44 Glicogenosi 3, 2/44 Gangliosidosi tipo 1.

DISCUSSIONE: L'ipertransaminasemia si è associata ad una percentuale significativa di diagnosi di malattie metaboliche. Pertanto, queste patologie andrebbero sempre considerate nel processo diagnostico dell'ipertransaminasemia, poiché potrebbero essere identificate anche in assenza di sintomi conclamati, consentendo trattamenti tempestivi specifici.