TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 23 - Predire il fenotipo per guidare la terapia: 35 anni di dati real-world sulla fenilchetonuria e risposta al BH4 (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Alessandro Salina[1], Francesca Nastasia Perri[2], Concetta Aloi[1], Michela Cassanello[3], Michela Perrone Donnorso[1], Elvira Sondo[3], Olga Mazza[3], Stefania Bertoni[4], Stefano Parodi[5], Renata Bocciardi[6], Mohamad Maghnie[4], Maria Cristina Schiaffino[2]

1 Labsiem (Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo), Clinica Pediatrica e Unità di Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **2** UOC Clinica Pediatrica e Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **3** UOS Biochimica, Farmacologia e Screening Neonatale, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **4** DINOGMI (Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Salute Materno-Infantile), Università degli Studi di Genova, Genova, Italia, **5** Unità di Epidemiologia e Biostatistica, Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **6** Unità di Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

---

Background: La fenilchetonuria (PKU) è una malattia metabolica ereditaria causata da varianti patogenetiche del gene PAH, caratterizzata da un'ampia eterogeneità biochimica e clinica. Strumenti di predizione basati sul genotipo, come BioPKUdb, che integra valori fenotipici allelici (APV) e genotipici (GPV), possono supportare la stratificazione clinica e la scelta terapeutica. Tuttavia, la loro validazione in coorti real-world con follow-up a lungo termine è ancora limitata.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 53 pazienti con deficit di PAH seguiti presso l'Istituto Giannina Gaslini nell'arco di 35 anni. Sono stati raccolti dati clinici, biochimici e genetici, includendo fenotipo metabolico, genotipo PAH, predizione fenotipica tramite BioPKUdb (APV/GPV) e risposta al test di carico con tetraidrobiopterina (BH4). La concordanza tra fenotipo predetto e osservato è stata valutata mediante percentuale di accordo, coefficiente kappa di Cohen e test esatto di Fisher. **Risultati:** Sono state identificate 37 varianti patogenetiche del gene PAH. La predizione di BioPKUdb è risultata concordante con il fenotipo clinico nel 62,3% dell'intera coorte e nell'88,9% dei casi completi ($\kappa = 0,822$; IC 95%: 0,64–1,00). Diciannove pazienti sono stati sottoposti a test di responsività al BH4, con risposta positiva nel 68,4% dei casi. La risposta è risultata più frequente nei pazienti con genotipi associati a fenotipi lievi (GPV ≥6,7); il fenotipo clinico lieve è risultato significativamente associato alla responsività al BH4 ($p = 0,041$).

Conclusioni: Questo studio a lungo termine conferma il potenziale valore clinico di BioPKUdb nella predizione del fenotipo e nella valutazione della probabilità di risposta al BH4 nei pazienti con PKU. L'integrazione tra dati genetici e clinici può favorire approcci di medicina di precisione, migliorando la personalizzazione della gestione terapeutica. La prevalenza di genotipi associati a forme lievi ha contribuito all'elevata percentuale di responsività osservata; tuttavia, la natura retrospettiva dello studio e la numerosità limitata di alcuni sottogruppi rappresentano elementi di cautela nell'interpretazione dei risultati.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 24 - Esperienza quinquennale dello screening neonatale combinato per l'atrofia muscolare spinale e l'immunodeficienza combinata severa in Liguria (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Concetta Aloi[1], Monica Traverso[2], Alessandro Salina[1], Marco Di Duca[2], Michela Cassanello[3], Stefania Bertoni[4], Stefano Volpi[5], Serena Palmeri[5], Marina Pedemonte[6], Noemi Brolatti[7], Barbara Tappino[8], Federica Lanza[9], Maura Faraci[10], Marco Gattorno[5], Federico Zara[2], Claudio Bruno[7], Mohamad Maghnie[4]

1 LABSIEM (Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo), Clinica Pediatrica e Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **2** Unità di Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **3** Unità di Biochimica, Farmacologia e Screening Neonatale, Laboratorio Centrale di Analisi, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **4** DINOGMI (Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili), Università di Genova, Italia, **5** Immunologia Clinica e Sperimentale, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **6** UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **7** Centro di Miologia Traslazionale e

Sperimentale, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, [8] Laboratorio Centrale di Analisi, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, [9] Laboratorio di Genetica Umana, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, [10] Unità di Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, Dipartimento di Emato-Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

---

Introduzione Lo screening neonatale combinato per l'atrofia muscolare spinale (SMA) e l'immunodeficienza combinata severa (SCID) è stato valutato in Liguria attraverso uno studio pilota della durata di cinque anni, che ha coinvolto 32.289 neonati, con l'obiettivo di verificarne fattibilità e impatto clinico. Materiali e metodi Lo screening è stato eseguito mediante un unico saggio di PCR real-time multiplex su campioni di sangue essiccato su carta da filtro (DBS), consentendo la rilevazione delle delezioni del gene SMN1 e delle alterazioni di TREC e KREC. Risultati Dieci neonati hanno ricevuto una diagnosi confermata di una delle patologie oggetto del programma di screening. Cinque erano affetti da SMA: quattro, identificati in fase presintomatica, hanno ottenuto un esito clinico favorevole, mentre un caso di SMA di tipo 0 ha avuto un esito infausto in epoca neonatale. Cinque neonati sono risultati positivi allo screening per immunodeficienze: due presentavano una immunodeficienza combinata severa da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), mentre gli altri tre casi comprendevano una linfopenia idiopatica delle cellule T, una sindrome di DiGeorge e una linfopenia transitoria delle cellule B. Il percorso diagnostico non ha evidenziato falsi negativi e ha mantenuto una bassa percentuale di richiami. Conclusioni L'integrazione dello screening neonatale per SMA e SCID in un unico programma si è dimostrata fattibile, affidabile ed efficiente, con un rilevante impatto clinico. Il programma ha raggiunto un'elevata copertura della popolazione neonatale ligure ed è stato integrato nel percorso routinario di screening neonatale regionale. L'esperienza maturata supporta l'adozione di questo modello nei programmi di screening neonatale, favorendo la diagnosi precoce e il tempestivo trattamento di gravi patologie neuromuscolari e immunologiche congenite.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 25 - Sviluppo di un nuovo second-tier test per la quantificazione dell'attività enzimatica dell'Arilsulfatasi A nello screening neonatale della leucodistrofia metacromatica (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Margherita Porcaro[1], Sabrina Malvagia[1], Alessandra Bettiol[2], Massimo Mura[1], Silvia Funghini[1], Daniela Ombrone[1], Giulia Forni[1], Emanuela Scolamiero[1], Roberta Damiano[1], Francesca Pirozzi[1], Sara Poggiali[1], Francesca Raspini[1], Giancarlo la Marca[3]

[1] Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacia Clinica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia, [2] Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia, [3] Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacia Clinica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

---

Introduzione: La leucodistrofia metacromatica (MLD) è una malattia neurodegenerativa ereditaria, causata da un difetto nell'attività enzimatica dell'arilsulfatasi A (ARSA), che comporta un accumulo tossico di sulfatidi. La malattia ha un decorso devastante e gli interventi terapeutici risultano efficaci solo se iniziati in fase pre-sintomatica. Lo screening neonatale (SN) per l'MLD si basa solitamente sulla quantificazione di alcuni sulfatidi sul dried blood spot (DBS) neonatale. In caso di positività, è possibile procedere con un test di seconda istanza, misurando l'attività enzimatica di ARSA sul medesimo DBS neonatale, al fine di ridurre i richiami non necessari. In questo studio, abbiamo sviluppato un nuovo metodo per quantificare l'attività di ARSA su DBS, volto a superare i limiti del precedente metodo sviluppato da Hong et al. (2020), che si basava sull'impaccamento manuale di una sospensione di resina Sephadex G-25 in piastre filtranti da 96 pozzetti, per la purificazione dell'enzima.

Metodi: Abbiamo sviluppato un nuovo approccio per la quantificazione dell'attività di ARSA su DBS mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa (LC-MS/MS). Il metodo prevede la lavorazione in doppio del campione con purificazione dell'enzima mediante cromatografia a esclusione molecolare, impiegando delle provette da centrifuga Microcon-30kDa preconfezionate.

Risultati: Il metodo sviluppato risulta robusto, riproducibile e preciso nel misurare l'attività enzimatica di ARSA su DBS (CV% 4.7 – 6.4% per 3 livelli di QC). Riducendo gli sprechi di materiale e snellendo il flusso

di lavoro, il nuovo metodo rappresenta una scelta sostenibile e operativamente vantaggiosa, soprattutto nella gestione di flussi di lavoro di piccola-media entità. A partire da Marzo 2023, questo metodo è stato impiegato come test di seconda istanza nel programma di SN per l'MLD in Toscana. Su un totale di 62,141 neonati screenati, 434 (0.7%) hanno mostrato positività al first-tier test. L'impiego di questo test di seconda instanza ha permesso di evitare 409/434 richiami di neonati risultati falsi positivi, riducendo il recall rate allo 0.04% (n=25 casi totali richiamati, di cui nessuno con positività confermata per MLD) ed i costi sanitari e sociali associati.

Conclusioni: Il metodo sviluppato permette di migliorare la standardizzazione e semplificare i flussi di lavoro, risultando ottimale come test di seconda istanza per lo SN dell'MLD.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 37 - Dallo screening neonatale alla validazione funzionale: sviluppo di una pipeline scalabile per la caratterizzazione delle varianti, l'esempio di ASS1

Clarissa Berardo[1], Laura Monti[2], Agnese Caretto[3], Cristina Montrasio[4], Diana Postorivo [4], Joranda Ceku[4], Francesca Fiumani[4], Carola Sanguinazzi[4], Sestina Spanò[4], Simona Lucchi[4], Salvatore Fazzone[4], Laura Cappelletti[4], Sabrina Fede[4], Francesco Acquati[2], Stephana Carelli[1], Cristina Cereda[4]

1 Centro di Screening Neonatale, Genomica Funzionale e Malattie Rare, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, 20154 Milano, Italia; Centro di Ricerca Pediatrica "Romeo ed Enrica Invernizzi", Dip. di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, 20157 Milano, **2** Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università degli Studi dell'Insubria, Varese, Italia, **3** Centro di Ricerca Pediatrica "Romeo ed Enrica Invernizzi", Dip. di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, 20157 Milano, **4** Centro di Screening Neonatale, Genomica Funzionale e Malattie Rare, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, 20154 Milano, Italia

---

Introduzione L'integrazione delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione nei programmi di screening ha favorito lo sviluppo dello screening neonatale genomico (gNBS) offrendo l'opportunità sia di identificare le cause genetiche delle patologie screenate sia di supportare l'interpretazione dei risultati biochimici. Tuttavia, questo ha incrementato il riscontro di varianti nuove e/o di significato incerto (VUS). In questo contesto, risulta necessario sviluppare approcci sperimentali standardizzati per la caratterizzazione funzionale per queste varianti identificate mediante gNBS. A tal fine, è stata sviluppata una pipeline sperimentale utilizzando il gene ASS1, responsabile della citrullinemia di tipo I, come modello di studio. **Metodi** Il sequenziamento dell'esoma (WES) è stato effettuato su DNA estratto da DBS di neonati positivi al gNBS. Le varianti identificate in un pannello virtuale di 112 geni correlati alle MME sono state analizzate tramite eVAI. Le VUS del gene ASS1 selezionate sono state incluse in una pipeline di validazione funzionale comprendente la generazione di costrutti wild-type e mutati mediante mutagenesi sito-specifica, lo sviluppo di un modello cellulare dedicato, la valutazione dell'espressione proteica mediante Western blot (WB) e immunofluorescenza (IF), e l'implementazione di una strategia di silenziamento dell'espressione endogena tramite CRISPR interference (CRISPRi). Per garantire la standardizzazione e la riproducibilità del modello sperimentale, la piattaforma prevede inoltre la determinazione del numero di copie genomiche integrate mediante digital PCR. **Risultati** Le analisi WES hanno consentito l'identificazione e la selezione di varianti ASS1 candidate per la caratterizzazione funzionale. Sono stati generati i costrutti wild-type e mutati ed è stato avviato lo sviluppo del modello cellulare, comprendente la validazione dell'espressione proteica mediante WB e IF e l'implementazione di una strategia CRISPRi per il silenziamento dell'espressione endogena di ASS1. Sono inoltre in fase di definizione i saggi biochimici funzionali. **Conclusioni** La pipeline proposta rappresenta un approccio scalabile e trasferibile per la caratterizzazione funzionale delle varianti rare identificate con il gNBS. L'integrazione di dati clinici, genetici e sperimentali potrebbe contribuire a migliorare l'interpretazione delle VUS e supportare una più accurata definizione del rischio clinico nei pazienti affetti da malattie metaboliche.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 43 - Integrazione del sequenziamento dell'esoma nel flusso di screening neonatale

Cristina Montrasio[1], Alessandra Vasco[1], Sestina Spanò[1], Diana Postorivo[1], Francesca Fiumani[8], Joranda Ceku[1], Carola Sanguinazzi[1], Elvira Verduci[2], Laura Fiori[3], Francesca Menni[4], Francesco Tagliaferri[5], Serena Gasperini[6], Viola Crescitelli[6], Giuseppe Banderali[7], Graziella Silvia Cefalo[7], Laura Cappelletti[1], Clarissa Berardo[8], Simona Lucchi[1], Stephana Carelli[8], Cristina Cereda[8]

1 SC Screening Neonatale, Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, **2** Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano; Unità di Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, **3** Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, **4** Unità di Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, **5** Unità di Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano, **6** Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, **7** SC Pediatria, Dipartimento della Donna e del Bambino, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano, **8** SC Screening Neonatale, Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano

---

Introduzione: Nonostante la spettrometria di massa tandem sia il *gold-standard* nello screening neonatale (NBS) degli errori congeniti del metabolismo (IEM), essa presenta un elevato tasso di falsi positivi. Ciò comporta segnalazioni inappropriate ai Centri Clinici di Riferimento (CCR) e l'esecuzione di ulteriori test di conferma non necessari. Scopo di questo studio è valutare l'efficacia dell'integrazione del sequenziamento dell'esoma (ES) nel flusso tradizionale di NBS, come test aggiuntivo da eseguire in seguito a riscontro di alterazioni biochimiche. **Metodi:** Tra ottobre 2024 e ottobre 2025, i neonati positivi allo screening biochimico e segnalati ai CCR sono stati sottoposti a ES, limitato a un pannello *in-silico* di 112 geni associati a IEM. Il DNA è stato estratto dal medesimo *dried blood spot* utilizzato per i test biochimici. Le librerie (*Illumina DNA Prep with Exome 2.5 Enrichment/Twist Exome 2.0 plus Comprehensive Exome Spike-in*) sono state sequenziate su piattaforma Illumina NextSeq2000 (*paired-end* 2 × 150 bp). L'analisi secondaria e terziaria è stata condotta tramite il software eVAI (enGenome). I soggetti omozigoti o eterozigoti composti per varianti patogenetiche, potenzialmente patogenetiche o a significato sconosciuto (VUS) nel gene-malattia sono stati considerati casi geneticamente confermati. **Risultati:** Su 68.554 neonati screenati, 236 (0,34%) sono risultati positivi alla biochimica e sottoposti a ES. L'analisi genetica ha mostrato l'assenza di varianti causative in 71 casi (30,1%), una condizione di eterozigosi in 87 casi (36,9%) e la conferma di positività in 78 casi (33%). L'integrazione dell'ES ha evidenziato che il 67% dei neonati positivi alla biochimica (158/236) non necessitava di un intervento clinico immediato. Il *turnaround time* (TAT) mediano dell'ES è stato di 6 giorni, una tempistica compatibile con il tempo mediano di segnalazione al CCR osservato (9 giorni dalla ricezione del cartoncino). **Conclusioni:** L'adozione di un approccio di screening combinato genetico-biochimico potrebbe ridurre drasticamente il tasso di segnalazioni inappropriate ai CCR. Tale strategia ottimizza la presa in carico dei neonati, riducendo l'impatto economico sul Sistema Sanitario Nazionale e lo stress psicologico per le famiglie.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 45 - MSUD con fenotipo lieve: il rischio di falsi negativi allo Screening Neonatale Esteso

Laura Santoro[1], Stefania Graci[1], Rosaria Amodeo[1], Maria Pitrone[1], Giulia Narisi Varsalona[1], Cinzia Castana[2], Tommaso Silvano Aronica[1]

1 Dipartimento di Diagnostica Avanzata –Lab. Screening Neonatale Esteso U.O.S. Pat.Cin. Ped. Ospedale Pediatrico G. di Cristina, Palermo, Italia, **2** Dipartmento di Malattie Metaboliche-CCR- SNE, Ospedale Pediatrico G. di Cristina, Palermo, Italia

---

Introduzione.La Leucinosi (MSUD) è un raro difetto del metabolismo degli amminoacidi ramificati ad ampia eterogeneità clinica, classificato in: classica, intermedia, intermittente e tiamina-sensibile. La malattia è dovuta al deficit del complesso mitocondriale della BCKD, che include la componente eterotetramerica E1 (α2β2). Mutazioni nel gene BCKDHA (subunitàα) causano la forma di tipo IA. Il marcatore di screening XLeucina (XLeu) non distingue gli analiti isobari, mentre la ricerca dell'alloisoleucina (Ale) su DBS

costituisce il marker e specifico per la conferma diagnostica. Metodi/Risultati.Descriviamo 2 casi di MSUD (fratelli) con stesse varianti genetiche e differente fenotipo biochimico allo SNE e al follow-up. Il primo caso era stato identificato allo SNE per livelli moderatamente elevati di XLeu e 2ndTT positivo per Ale. Il secondo caso aveva livelli di XLeu nella norma allo SNE. L'anamnesi familiare e la riesecuzione dei test sulla seconda DBS CARD a 7 gg di vita rivelavano livelli patologici di XLeu e 2ndTT positivo. La presenza di Ale anche sulla prima DBS-CARD, ha confermato il falso negativo iniziale. Al follow-up i 2 casi hanno mostrato diversa risposta al tentativo di aumento di quota proteica: il primo caso ha mostrato incremento dei marcatori, il secondo ha tollerato. In NGS sono state identificate nel gene BCKDHA due mutazioni in eterozigosi composta La c.793C>T(p.Arg265Trp) è una SNV missenso associata a fenotipo classico (likely-patogenetic in Clinvar) e la c.916G>A (p.Val306Ile) classificata VUS con predizione bioinformatica di potenziale patogeneticità. Conclusioni.Nelle forme lievi, la XLeu può fluttuare sotto le soglie decisionali, rischiando falsi negativi allo SNE, prorpio quando il carico proteico è ridotto. La variabilità fenotipica dei due eterozigoti composti, può essere spiegata con la complementazione interallelica poichè le due varianti missense produrranno 3 diversi complessi enzimatici con attività residua variabile. La differente risposta terapeutica nei due fratelli, suggerisce il ruolo di varianti in geni regolatori della via metabolica, evidenziando la necessità di estendere il panel NGS per personalizzare efficacemente la dietoterapia. Per ottimizzare la sensibilità dello SNE, si propone di abbassare il percentile di riferimento di XLeu, ed effettuare sempre il 2ndTT per Ale nei casi di familiarità. Uno studio prospettico osservazionale multicentrico potrà consentire di valutare l'efficacia del percorso per MSUD.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 46 - Il primo caso di deficit parziale di AADC identificato allo Screening Neonatale Esteso in Sicilia Occidentale

Rosaria Amodeo[1], Laura Santoro[1], Stefania Graci[1], Anna Maria Gigliello[2], Manuela Tolve[3], Tommaso Silvano Aronica[1]

1 Dipartimento di Diagnostica Avanzata –Lab. Screening Neonatale Esteso U.O.S. Pat.Cin. Ped. Ospedale Pediatrico G. di Cristina, Palermo, Italia, **2** BeSSA Dipartimento Interdisciplinare di benessere, salute e sostenibilità ambientale Università degli Studi di Roma La Sapienza- Roma, Italia, **3** U.O. Patologia Clinica Policlinico Umberto I - Roma, Italia

---

Introduzione.Il deficit di decarbossilasi di L-amminoacidi aromatici (AADCd) è una malattia dovuta a carenza combinata di serotonina e catecolamine, con compromissione neurologica gravemente invalidante. Varianti patogenetiche del gene DDC bloccano la via di biosintesi della dopamina a partire da L-DOPA determinando l'accumulo della 3-O-metildopa(3-OMD). L'introduzione di 3-OMD nel programma SNE permette anche l'identificazione delle forme parziali di AADCd.Metodi:La concentrazione di 3-OMD è stata determinata su DBS in FIA-MS/MS e 2ndTT per 3-OMD e 5-HTP in LC-MS/MS. Acidi organici urinari in GC-MS, profilo amonoacidico e serotonina plasmatica in HPLC. L'attività di AADC è stata determinata presso il S. J. de Déu Hospital di Barcellona. L'analisi molecolare del gene DDC è stata eseguita su DBS in NGS, lo studio di segregazione e conferma delle varianti eseguiti in Sanger. La classificazione delle varianti effettuata in ClinVar, Franklin e gnomAD v4.1.Risultati:Il primo caso di deficit parziale di AADC identificato allo SNE mostrava lieve aumento di [3-OMD] (µM0.21diff.). Al 2ndTT [3-OMD] e [5-HTP] sono risultati circa 2,5> $\bar{x}$ range riferimento, l'acido Vanillattico nelle urine non è stato rilevato. Il profilo plasmatico degli AA ha evidenziato lieve incremento di tirosina, triptofano e riduzione di serotonina. L'attività enzimatica residua (58%) è compatibile con deficit parziale e stato di portatore. L'analisi genetica di DDC ha identificato una variante intronica in eterozigosi(c.7816T>C) non riportata in ClinVar e frequenza allelica estrememante rara solo nella razza africana/afroamericana ($1{,}24\times10^{-6}$ gnomAD v4). Lo studio di segregazione ha confermato l'eredità materna dell'allele mutato.Discussione:L'inclusione di 3-OMD alloSNE è utile per l'identificazione di deficit parziale e di portatori di AADC. Il deficit completo, già identificato allo SNE, presentava [3-OMD]>~7 cut-off. Nel caso descritto, la [3-OMD] si è mantenuta nell'intorno del cut-off. La variante intronica matrilineare identificata è estremamente rara e gli algoritmi predittivi di splicing(SpliceAI e dbscSNV)suggeriscono un possibile effetto sul mRNA. Sebbene il suo impatto funzionale resta da chiarire, i nostri dati biochimici e la riduzione dell'attività enzimatica plasmatica dimostrano una parziale compromissione funzionale. La riduzione dell'attività enzimatica materna al 31%supporta l'ipotesi dell'effetto della variante sul fenotipo biochimico pur senza effetto sul fenotipo clinico

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 47 - Ottimizzazione dello screening neonatale per la SCID utilizzando dati genetici: approfondimenti da uno studio pilota retrospettivo nella regione Lombardia (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Diana Postorivo[1], Carola Sanguinazzi[1], Joranda Ceku[1], Fabio Mezzadra[1], Francesca Fiumani[2], Cristina Montrasio[1], Cristina Cereda[2]

1 SC Screening Neonatale, Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, **2** SC Screening Neonatale, Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano. Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano.

Introduzione: Gli errori congeniti dell'immunità (IEI) sono malattie ereditarie che compromettono la funzionalità del sistema immunitario. La forma più grave, l'immunodeficienza combinata grave (SCID), è una condizione rara e potenzialmente letale caratterizzata da una profonda disfunzione dei linfociti T. Lo screening neonatale (NBS) per la SCID è stato ufficialmente introdotto in Regione Lombardia il 1° gennaio 2026, basandosi sulla quantificazione dei TREC (T-cell receptor excision circle) su DBS. Al fine di affinare il cut-off e migliorare la stratificazione della popolazione, abbiamo valutato l'integrazione di test genetici mediante sequenziamento dell'intero esoma (WES) con l'obiettivo ultimo di ridurre le segnalazioni di casi falsi positivi, in quanto valori inferiori alla soglia possono includere linfopenie T (TCL) non SCID-correlate , che causano stress emotivo ai genitori, un aumento del carico di lavoro clinico e dei costi sanitari.

Metodi: Attraverso uno studio pilota retrospettivo su 58.838 neonati, nati tra gennaio e dicembre 2025, prima dell'introduzione ufficiale dello screening SCID, è stato definito il cut-off di 262 copie/10^5 cellule, sulla base della distribuzione percentile nella popolazione di riferimento. La quantificazione dei TREC è stata eseguita utilizzando il kit Eonis™ SCID-SMA (PerkinElmer) sui medesimi DBS impiegati per lo screening della SMA (48-72 ore dopo la nascita). È stato eseguito il WES sui neonati con valori di TREC inferiori alla soglia (Twist Exome 2.0 Plus, NextSeq2000), utilizzando un pannello virtuale di 20 geni associati alla SCID. La prioritizzazione delle varianti è stata eseguita utilizzando il software eVAi (enGenome) e la classificazione secondo i criteri ACMG.

Risultati: 61 neonati hanno mostrato livelli di TREC inferiori alla soglia, nessun neonato mostrava TREC assenti. Il retest ha confermato bassi livelli di TREC in 12 neonati, nei quali il WES non ha rilevato varianti patogenetiche nei geni associati alla SCID; tuttavia, un neonato presentava una delezione eterozigote 22q11.21, compatibile con la sindrome di DiGeorge, nota per essere associata a difetti dell'immunità cellulare.

Conclusioni: L'integrazione del WES nel flusso di screening potrebbe contribuire ad affinare i valori soglia dei TREC e ridurre il numero di neonati inviati ai centri clinici, consentendo una diagnosi e una gestione più accurata delle TCL non correlate alla SCID.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 48 - Valutazione dei nuovi biomarcatori 2-OPP e 6-oxoPIP su DBS, plasma, urine e liquor per il monitoraggio di pazienti con epilessia piridossina-dipendente

Roberta Damiano[1], Alessandra Bettiol[2], Elena Procopio[3], Serena Gasperini[4], Francesco Tagliaferri[5], Cristina Cereda[6], Renzo Guerrini[7], Giancarlo la Marca[8]

1 Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacia Clinica, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, 50139 Firenze, Italia, **2** Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, 50139 Firenze, Italia, **3** Unità di Malattie Metaboliche e Neuromuscolari, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, 50139 Firenze, Italia, **4** Unità Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia, **5** Centro di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale Esteso, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia, **6** Centro di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, genomica Funzionale e Malattie Rare, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche (DIBIC), Università

degli Studi di Milano, Milano, Italia, [7] Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, 50139 Firenze, Italia; Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia, [8] Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacia Clinica, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, 50139 Firenze, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, 50139 Firenze, Italia

---

Introduzione: L'epilessia piridossina-dipendente (PDE) è una rara encefalopatia metabolica. La diagnosi biochimica si basa sulla quantificazione di biomarcatori canonici (α-AASA, P6C, PA), fortemente instabili e non impiegabili nello screening neonatale (SN). Recentemente sono stati identificati due nuovi biomarcatori, 2-OPP e 6-oxoPIP, stabili e idonei alla quantificazione su dried blood spot (DBS) nello SN. Tuttavia, ad oggi non esistono dati longitudinali sulla loro variazione biologica nei pazienti con PDE confermata. Questo studio si propone di valutare l'andamento temporale di tali biomarcatori, su differenti matrici biologiche.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio di coorte su 7 pazienti con diagnosi di PDE geneticamente confermata (5 a esordio precoce, 2 a esordio tardivo), di cui uno con diagnosi e inizio della terapia in utero. Sono stati analizzati retrospettivamente i DBS neonatali e campioni longitudinali di DBS, plasma, urina e liquor, prelevati secondo pratica clinica. I nuovi biomarcatori 2-OPP e 6-oxoPIP sono stati quantificati secondo i metodi precedentemente pubblicati. Ai fini dello studio, i nuovi valori di riferimento per fasce d'età sono stati determinati su campioni di DBS (n=149) e urine (n=28) di controlli sani.

Risultati: Dai DBS neonatali si evince che il 2-OPP risulta il marcatore primario al test di prima istanza allo SN, mentre il 6-oxoPIP risulta il marcatore più affidabile al test di seconda istanza, incluso il caso con trattamento in utero. Inoltre nei pazienti con PDE il rapporto 2-OPP/6-oxoPIP risulta >1 in epoca neonatale e tende ad invertirsi nel tempo, approssimativamente entro i 9 mesi d'età. I livelli di 2-OPP e 6-oxoPIP risultano significativamente elevati in tutte le matrici analizzate e non correlano con la terapia né con il decorso clinico. In particolare, le concentrazioni dei due biomarcatori misurate durante una crisi acuta, sono risultate comparabili ai livelli pre-crisi, in tutte le matrici.

Conclusioni: I risultati confermano 2-OPP e 6-oxoPIP come biomarcatori ottimali per la diagnosi precoce della PDE mediante screening neonatale su DBS e ne supportano l'inclusione nelle attuali linee guida diagnostiche*. Tuttavia, il loro impiego nel monitoraggio longitudinale in plasma, urine e liquor risulta limitato, mentre α-AASA e P6C rimangono il gold standard per il follow-up biochimico della malattia.

*Coughlin CR 2nd et al. J Inherit Metab Dis 2021;44(1):178-192.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 49 - Screening neonatale per l'Epilessia Piridossina Dipendente: revisione della flow chart diagnostica in Regione Toscana

Roberta Damiano[1], Alessandra Bettiol[2], Daniela Ombrone[1], Sabrina Malvagia[1], Emanuela Scolamiero[1], Giulia Forni[1], Massimo Mura[1], Silvia Funghini[1], Giancarlo la Marca[3]

[1] Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacia Clinica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia, [2] Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia, [3] Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacia Clinica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

---

Introduzione: Il presente lavoro descrive lo stato dell'arte dello screening neonatale per l'Epilessia Piridossina Dipendente (PDE) nella Regione Toscana, avviato nell'ottobre 2025. L'attività dei primi otto mesi ha evidenziato la necessità di rivalutare i cut-off analitici per i due nuovi biomarcatori 2-OPP e 6-oxoPIP e la flow chart diagnostica, per ottimizzare l'appropriatezza dei richiami nei casi positivi al second tier test.

Metodi: Da ottobre 2025 a giugno 2026 sono stati screenati 12.568 neonati. I cut-off iniziali del first-tier test erano stati definiti al 99° percentile su una popolazione di oltre 13.000 campioni, corrispondenti a 0,24

µmol/L per 2-OPP e 3,79 µmol/L per 6-oxoPIP. A seguito dell'elevato numero di campioni avviati al second-tier test nel corso dei primi 2 mesi (59/2805; 2.1%), i cut-off sono stati ricalcolati al 99,5° percentile (0,27 µmol/L per 2-OPP e 4,3 µmol/L per 6-oxoPIP). I cut-off del second-tier test sono stati ridefiniti sulla base delle concentrazioni più elevate riscontrate nella popolazione analizzata, inclusi i casi falsi positivi, risultando pari a 0,32 µmol/L per il 2-OPP e 0,50 µmol/L per il 6-oxoPIP.

Risultati: La revisione dei cut-off e della flow chart ha permesso di ridurre i second-tier test dal 2.1% allo 0.85% e la percentuale dei richiami dallo 0.2% allo 0.02%. La nuova flow chart ha inoltre definito l'analisi di 2-OPP e 6-oxoPIP su un secondo DBS, come primo livello di approfondimento in caso di richiamo, sostituendo l'iniziale raccomandazione di dosaggio dei biomarcatori canonici (AASA, P6C, PA) su matrici biologiche diverse (plasma, urine, liquor). Complessivamente nessuno dei richiami ha confermato alterazioni biochimiche compatibili con il profilo della PDE e ad oggi non sono stati identificati nuovi casi patologici.

Conclusioni: L'esperienza dei primi otto mesi di attività ha dimostrato l'importanza di una rivalutazione periodica dei cut-off e del percorso di richiamo nello screening neonatale per PDE. L'ottimizzazione del first-tier e del second-tier test, associata all'introduzione del secondo cartoncino DBS come primo livello di approfondimento, hanno consentito di migliorare l'efficienza del programma, ottimizzando la gestione dei casi sospetti.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 50 - Riduzione dei falsi positivi nello screening neonatale per il deficit di AADC: ruolo dell'anamnesi materna riportata su cartoncino DBS

Roberta Damiano[1], Daniela Ombrone[1], Sabrina Malvagia[1], Emanuela Scolamiero[1], Giulia Forni[1], Massimo Mura[1], Silvia Funghini[1], Giancarlo la Marca [2]

1 Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacia Clinica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia, **2** Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacia Clinica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

---

Introduzione: Il deficit di decarbossilasi degli L-amminoacidi aromatici (AADC) è una rara malattia neurometabolica inclusa nel pannello di Screening Neonatale (SN) della Regione Toscana. Il dosaggio del biomarcatore 3-O-metildopa (3-OMD) su dried blood spot (DBS) è fondamentale per la diagnosi precoce. Tuttavia, l'interpretazione dei risultati può essere condizionata da fattori clinici non sempre identificabili al momento dell'analisi. Il presente lavoro evidenzia la rilevanza di una corretta anamnesi materna al momento del prelievo del DBS, al fine di ridurre i falsi positivi nei programmi di screening neonatale e di conseguenza i costi sociali e sanitari collegati.

Metodi: L'algoritmo impiegato presso il Laboratorio di Screening Neonatale dell'AOU Meyer IRCCS per lo SN del deficit di AADC prevede un test di prima istanza in Flow Injection-Mass Spectrometry (MS/MS) con quantificazione del biomarcatore 3-OMD (v.n. <1.1 µmol/L). In caso di valori superiori al cut-off, si procede con un test di seconda istanza basato su Cromatografia Liquida accoppiata a MS/MS condotto sui medesimi DBS neonatali (n.v. <2.5 µmol/L). Qualora il test di seconda istanza confermi la positività del test si procede al richiamo del neonato per ulteriori accertamenti clinico-diagnostici.

Risultati: Durante lo SN di routine, un DBS neonatale ha presentato concentrazione di 3-OMD superiore al cut-off, sia al test di prima istanza (1.49 µmol/L) che al test di seconda istanza (2.55 µmol/L). L'approfondimento clinico-anamnestico dopo richiamo del paziente ha evidenziato terapia materna con levodopa, informazione non riportata su DBS. L'esposizione transplacentare del farmaco è stata identificata come causa dell'alterazione del profilo metabolico, configurando un caso di falso positivo per deficit di AADC. Il successivo controllo sul nuovo DBS ha mostrato normalizzazione dei valori in entrambi i test.

Conclusioni: L'informazione sull'anamnesi farmacologica materna su DBS, avrebbe inquadrato il neonato come "protocollo speciale/fattore materno neonatale" allo SN, sottoponendolo a prelievi programmati per monitorare il profilo metabolico. Ciò avrebbe evitato il richiamo del neonato e di conseguenza lo stress genitoriale e i costi del day hospital. Questi risultati evidenziano l'importanza di una corretta raccolta delle

informazioni cliniche e della formazione del personale sanitario, in particolare infermieristico, parte integrante dei programmi di SN.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 57 - Diagnosi “a cascata”: iperinsulinismo congenito associato a colestasi in neonati richiamati allo screening neonatale

Chiara Montanari[1], Matilde Ferrario[2], Veronica Maria Tagi[1], Roberta Pajno[3], Anna Ippoliti[2], Camilla Valsecchi[2], Francesca Gaudenzi[2], Aurora Maria Esmeralda Cartalemi[2], Barbara Borsani[4], Veronica Perico[1], Luigina Spaccini[5], Lorenzo Norsa[6], Gianvincenzo Zuccotti[6], Laura Fiori[4]

1 U.O. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano , **2** Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, , **3** U.O. di Pediatria, IRCCS San Raffaele, Milano, Italia, **4** U.O. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, **5** U.O. di Genetica Clinica, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, **6** Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano; Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

---

Background: Lo screening neonatale esteso (SNE) può rappresentare una sfida diagnostica in caso di falsi positivi a causa di altre condizioni patologiche sottostanti. Iperinsulinismo congenito (CHI) e colestasi neonatale (CN) sono condizioni spesso associate. Riportiamo due casi di neonati richiamati allo SNE per aminoacidopatia e galattosemia, con diagnosi di CN e CHI. **Caso 1:** Late-preterm, allo SNE ipermetioninemia (87 µM/L) e sospetta galattosemia non classica (13,4 mg/dL). Agli esami ematici: piastrinopenia transitoria, ipertirosinemia (988 µmol/L), ipermetioninemia, ipertreoninemia e ipergalattosemia; ipoalbuminemia, aumento di gamma-GT e fosfatasi alcalina (ALP), con bilirubina diretta > 1 mg/dL (totale 4,7 mg/dL). Intrapreso washout dietetico, con normalizzazione degli aminoacidi e del galattosio, successivamente introdotta dieta priva di galattosio. Al profilo glicemico riscontro di ipoglicemie ipochetotiche erratiche, asintomatiche, con diagnosi conclusiva di CHI; intrapreso trattamento con diazossido con efficacia. Il sequenziamento del genoma (Trio WGS) ha escluso errori congeniti del metabolismo, cause genetiche di epatopatia e di CHI. Il quadro epatico è gradualmente migliorato, il galattosio e gli aminoacidi sono rimasti normali dopo liberalizzazione della dieta. **Caso 2:** A termine, allo SNE ipertirosinemia (358 µM/L, succinilacetone negativo). Riscontro di piastrinopenia neonatale alloimmune. Clinicamente riscontro di ittero e feci ipocoliche. Agli esami ematici: ittero diretto, aumento di transaminasi, ALP e alfa-fetoproteina. Intrapresa dieta priva di fenilalanina e tirosina. Al profilo glicemico riscontro di ipoglicemie ipochetotiche erratiche, asintomatiche. Posta diagnosi di CHI e iniziato trattamento con diazossido, efficace. Riscontro di epatite neonatale a cellule giganti alla biopsia, effettuata per colestasi persistente. Il Trio WGS è risultato negativo per cause genetiche di ipertirosinemia, CHI e CN. La dieta è stata successivamente liberalizzata con valori aminoacidici nella norma. **Conclusioni:** Una disfunzione epatica neonatale può portare a SNE falsi positivi, richiedendo talvolta l’introduzione di una dieta specifica. La risoluzione del quadro metabolico nei casi descritti suggerisce una condizio-ne transitoria come causa della positività allo SNE. La relazione fisiopatologia tra CN e CHI, descritta in letteratura, rimane ancora poco chiara, tuttavia è consigliabile monitorare sempre la glicemia in neonati con CN.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 61 - Deficit materno di vitamina B12 e Screening Neonatale: pattern dietetici materni, consapevolezza dell’intake e prevenzione di comunità. Uno studio monocentrico

Veronica Maria Tagi[1], Chiara Montanari[1], Martina Tosi[2], Veronica Perico[1], Simona Lucchi[3], Lorenzo Pietropaolo[4], Francesca Sorrentino[4], Ylenia Vaia[5], Fabio Bruschi[5], Eleonora Bonaventura[6], Simona Ferraro[4], Elvira Verduci[7], Davide Tonduti[5], Cristina Cereda[8], Laura Fiori[2], Gianvincenzo Zuccotti[9]

1 1.U.O. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano 2.Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, **2** U.O. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria,

Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, [3] Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, [4] Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, [5] COALA (Centro per la Diagnosi e il Trattamento delle Leucodistrofie), Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, [6] COALA (Centro per la Diagnosi e il Trattamento delle Leucodistrofie), Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, [7] Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, [8] Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, [9] Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano; Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

---

Background La vitamina B12 è essenziale per il neurosviluppo fetale e postnatale. Il suo fabbisogno aumenta in gravidanza e allattamento. Il deficit di B12, secondario ad apporto inadeguato, malassorbimento od obesità, può influenzare negativamente l'outcome neonatale. Le diete vegetariane sono sempre più diffuse per motivi etici e culturali e una scarsa consapevolezza della necessità di supplementazione aumenta il rischio di carenza. **Metodi** Sono stati analizzati dati demografici e cause del deficit materno di B12 nelle diadi madre-neonato segnalate dal laboratorio di Screening Neonatale al Centro di Riferimento dell'Ospedale Buzzi di Milano da gennaio 2023 a dicembre 2025. I pattern dietetici sono stati classificati in onnivori o non onnivori e gli intake di B12 in adeguati o inadeguati secondo EFSA. Abbiamo valutato tramite test esatto di Fisher la relazione dell'intake sia con l'origine geografica sia con pattern dietetico e tramite test Chi-quadro la distribuzione annuale dei casi. **Risultati** Sono state analizzate 109 diadi madre-neonato. Le madri provenivano prevalentemente dall'Asia (n=53), con l'India quale Paese maggiormente rappresentato (n=40), e dall'Europa (n=42; Italia n=32). Le segnalazioni totali sono significativamente diminuite dal 2023 al 2024 ($p<0,001$), con un successivo incremento nel 2025 ($p=0,048$). I casi di origine indiana si sono notevolmente ridotti tra il 2023 e il 2024 ($p<0,001$), senza variazioni significative nel 2025. I casi italiani hanno mostrato una marcata riduzione nel 2024, seguita da un incremento non significativo nel 2025. I pattern non onnivori sono risultati significativamente più frequenti tra le madri di origine indiana ($p<0,001$). Non sono state osservate associazioni significative tra pattern dietetico materno e intake né tra eziologia del deficit e provenienza geografica materna. **Conclusioni** La riduzione dei richiami neonatali tra il 2023 e il 2024 suggerisce una maggiore attenzione medica allo stato micronutrizionale materno e una maggior consapevolezza delle madri stesse, sviluppatasi tramite "passaparola" nelle comunità che adottano regimi alimentari non onnivori. Il lieve incremento osservato nel 2025 sottolinea la necessità di mantenere interventi educativi e preventivi continuativi, con attenzione anche alle madri che riferiscono dieta onnivora. L'implementazione di protocolli dedicati e di un adeguato counselling nutrizionale rimane fondamentale per ridurre le complicanze neonatali correlate al deficit.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 71 - Screening per le famiglie a rischio cardiovascolare aumentato a partire dalla nascita: l'anamnesi familiare come strumento semplice ed economico

Cristina Pederiva[1], Maria Elena Capra[2], **Chiara Colombo**[1], Giuseppe Banderali[1], Giacomo Biasucci[2]

[1] Struttura Complessa di Pediatria, ASST-Santi Paolo e Carlo, [2] Centro di Dislipidemie Pediatriche, UOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, 29121 Piacenza, Italia

---

Introduzione: l'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia geneticamente determinata molto diffusa, associata ad aterosclerosi precoce. Lo screening per la FH nei soggetti in età pediatrica è fondamentale per l'individuazione precoce dei soggetti affetti e per ridurre morbilità e mortalità; tuttavia, le strategie di screening non sempre risultano sostenibili in termini di costi e fattibilità. L'obiettivo della nostra indagine conoscitiva è valutare la possibilità di utilizzare la raccolta mirata dell'anamnesi familiare come primo passo di screening per la valutazione del rischio di malattie cardiovascolari (CVD) fin dalla nascita.

Materiali e metodi: sono stati valutati retrospettivamente 455 neonati (910 genitori) presso due Unità di Neonatologia afferenti a Dipartimenti di Pediatria dotati di un Centro Specialistico di Lipidologia Pediatrica.

L'anamnesi familiare orientata al rischio di CVD è stata raccolta mediante la compilazione di questionari specifici su ipercolesterolemia e CVD.

Risultati: all'indagine hanno partecipato 910 genitori (63,5% italiani, età media 33,7 anni). La percentuale di genitori a conoscenza dei corretti valori plasmatici di colesterolo totale è risultata molto elevata (78,1%); 320 genitori (31,5%) presentavano un'anamnesi familiare positiva per ipercolesterolemia e 110 (11,9%) per CVD precoce; due soggetti avevano un'anamnesi personale di CVD precoce dovuta a ipercolesterolemia; 46 neonati (10,1%) presentavano un'anamnesi familiare positiva sia per ipercolesterolemia che per CVD precoce ed sono stati indirizzati ad ulteriori accertamenti; 194 neonati (42,6%) presentavano un'anamnesi familiare positiva per ipercolesterolemia o CVD precoce e sono stati inseriti in un programma di monitoraggio (follow-up). Complessivamente, sono state individuate 194 famiglie a rischio cardiovascolare aumentato.

Conclusioni: la raccolta dell'anamnesi familiare orientata al rischio CVD si è rivelata uno strumento utile per individuare le famiglie ad alto rischio cardiovascolare. Raccogliere un'anamnesi familiare mirata al rischio di CVD fin dalla nascita può essere efficace per identificare soggetti giovani e asintomatici affetti dalla patologia, ma richiede una maggiore consapevolezza riguardo alla FH da parte degli operatori sanitari coinvolti nella raccolta dei dati anamnestici.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 78 - Valutazione del primo anno del progetto pilota screening neonatale leucodistrofia metacromatica nella regione Lombardia (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Davide Camerlengo[1], Alessandra Vasco[1], Andrea Meta[1], Clarissa Berardo[1], Francesca Fumagalli[2], Davide Tonduti[3], Iris Fiamingo[1], Marta Fusi[1], Cristina Montrasio[1], Diana Pastorivo[1], Manuela Rizzetto[1], Sabrina Fede[1], Roberto Bozic[4], Francisco Ferron[4], Valeria Calbi[2], Gianvincenzo Zuccotti[5], Alessandro Aiuti[2], Giancarlo La Marca[6], Stephana Carelli[1], Cristina Cereda[1]

1 Unità operativa screening neonatale, genomica funzionale e malattie rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi Milano, **2** Unità operativa immuno ematologia pediatrica, Ospedale IRCCS San Raffaele Milano, **3** Unità operativa neurologia pediatrica, C.O.A.L.A (Center for Diagnosis and Treatment of Leukodystrophies), Ospedale dei bambini Vittore Buzzi Milano , **4** Revvity SpA, Milano , **5** Centro di ricerca pediatrico Romeo ed Enrica Invernizzi, dipartimento di scienze biomediche e cliniche, Università di Milano , **6** Unità operativa screening neonatale, Ospedale dei bambini IRCCS Mayer Firenze

---

Introduzione
La leucodistrofia metacromatica (MLD) è una patologia genetica rara di accumulo lisosomiale causata da un difetto dell'enzima arisolfatasi A (ARSA) associato ad una progressiva demielizzazione del sistema nervoso centrale e periferico da cui derivano sintomi di tipo neurologico, intellettivo, motorio e sensoriale. Recentemente, l'approvazione di una terapia genica efficace se somministrata in fase presintomatica, ha portato alla necessità di una diagnosi precoce della malattia. Per questo motivo nel 2024 nella regione Lombardia è stato introdotto un progetto pilota con lo scopo di valutare l'efficacia dell'inserimento della MLD nel programma di screening neonatale.

Metodi
Lo screening MLD è basato sull'adesione volontaria di bambini nati a termine e normopeso. Le analisi prevedono l'utilizzo di sangue capillare esiccato su carta da filtro prelevato tra le 48-72 ore di vita. Lo screening avviene attraverso un flusso analitico sequenziale di tre test. Il first tier test (1TT) prevede la valutazione della concentrazione dei solfatidi tramite tecnica di spettrometria di massa tandem associata a cromatografia liquida (UPLC-MS/MS), dove in caso di positività l'analisi viene ripetuta in dupplicato (retest). Il second tier test (2TT) prevede la valutazione in dupplicato dell'attività enzimatica di ARSA tramite UPLC-MS/MS. Il third tier test (3TT) prevede la valutazione dei geni ARSA, PSAP e SUMF1 tramite whole exome sequencing.

Risultati
Da inizio progetto luglio 2024 fino al 31 dicembre 2025 negli ospedali arruolati sono stati analizzati 27925 neonati in possesso dei requisiti. Tra questi 1572 (5,63%) sono stati sottoposti a retest, 346

(1,24%) al 2TT e 111 (0,40%) al 3TT. Nessun possibile positivo alla MLD è stato identificato, sebbene in un soggetto sia stata osservata in eterozigosi una variante patologica di ARSA.

Discussione
Il primo anno e mezzo di screening neonatale della MLD ha portato a costruire un metodo analitico solido. A causa della rarità della patologia (1:50000-100000) al momento non è stato osservato nessun possibile affetto, sebbene l'identificazione in eterozigosi di una variante patologica suggerisca che nella popolazione lombarda possa essere presente la MLD.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 87 - Validazione del sequenziamento long-read nello screening neonatale della malattia di Gaucher per la corretta distinzione fra il gene GBA1 e lo pseudogene GBAP1 (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Anna Caciotti[1], Aurelia Iuliana Timis[2], Flavia Fineschi[3], Erika Simoncioni[3], Federica Feo[1], Rodolfo Tonin[1], Marina Rinaldi[1], Silvia Falliano[1], Antonella Paoli[1], Davide Mei[3], Amelia Morrone[4]

1 Laboratorio di Genetica Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia, **2** Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia; Dipartimento di Biotecnologie, Università di Verona, Verona, Italia, **3** Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia, **4** Laboratorio di Genetica Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italia; Dipartimento di NEUROFARBA, Università di Firenze, Firenze, Italia

---

Introduzione: La malattia di Gaucher è un disturbo da accumulo lisosomiale autosomico recessivo causato da varianti nel gene *GBA1*, situato sul cromosoma 1q22. Le varianti patogenetiche portano a una carenza dell'enzima glucocerebrosidasi, determinando una malattia multisistemica caratterizzata da un continuum di fenotipi, che vanno dal fenotipo viscerale non neuropatico (Tipo 1) a forme neuropatiche con diversi gradi di coinvolgimento neurologico (Tipi 2 e 3). La diagnosi molecolare è complicata dalla presenza dello pseudogene altamente omologo (~96%) *GBAP1*, situato a 20,6 kb a valle del gene *GBA1*.

Obiettivo: Questo studio ha avuto come scopo l'uso del sequenziamento long reads (LR) per analizzare due pazienti con sospette varianti nel gene *GBA1*, in cui l'analisi standard (short reads, SR) aveva prodotto mappature e chiamate di varianti ambigue tra il gene e il suo pseudogene. In definitiva, questo lavoro mirava a stabilire una strategia molecolare per valutare questo gene nei programmi di screening neonatale nella maniera quanto più accurata ed efficace possibile.

Materiali e Metodi: Abbiamo eseguito il sequenziamento del genoma con LR utilizzando celle di flusso Promethion su uno strumento P2 Solo, seguito da Dorado basecalling e dall'analisi EPI2ME wf-human-variation (Oxford Nanopore Technologies).

Risultati: Nel paziente 1, il sequenziamento LR ha risolto l'ambiguità iniziale del SR dimostrando che le varianti presumibilmente presenti nel GBA1 si trovavano effettivamente nello pseudogene GBAP1. Al contrario, nel paziente 2, il sequenziamento LR ha mappato le varianti patogenetiche nel gene funzionale GBA1.

Conclusioni: Sfruttando letture lunghe di oltre 20 kb, siamo riusciti a risolvere le ambiguità di mappatura in entrambi i casi qui riportati, evidenziando la capacità del sequenziamento LR di differenziare fra regioni genomiche altamente omologhe. Poiché la malattia di Gaucher viene integrata nei programmi di screening neonatale, una discriminazione accurata tra il gene GBA1 funzionale e il suo pseudogene GBAP1 è di cruciale importanza. A differenza dei pazienti sintomatici, infatti, i neonati non presentano un fenotipo clinico che possa guidare l'interpretazione molecolare. L'implementazione del sequenziamento LR elimina efficacemente i disallineamenti tra GBA1 e GBAP1, massimizzando così l'accuratezza diagnostica e prevenendo la refertazione sia di falsi positivi che falsi negativi.

Finanziamento: Finanziamento annuale della Ricerca Attuale

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 93 - Una strategia ottimizzata per l'identificazione dell'eterozigosi di SMN1 nello screening neonatale per Atrofia Muscolare Spinale

Francesca Fiumani[1], Diana Postorivo[1], Joranda Ceku[1], Carola Sanguinazzi[1], Stephana Carelli[1], Cristina Montrasio[1], Cristina Cereda[1]

1 Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi - ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia

Il programma di screening neonatale (NBS) per la Atrofia Muscolare Spinale (SMA) nella regione Lombardia, attivo da settembre 2023, ha esaminato 176.969 bambini fino a luglio 2026, con tasso di adesione del 98,4% dei nati. I bambini risultati positivi sono in totale 23, con una incidenza di 1 caso su 7694. Lo screening si basa sull'identificazione della delezione omozigote dell'esone 7 del gene SMN1, consentendo una rapida identificazione di oltre il 95% dei neonati affetti. Il restante 5% circa dei pazienti SMA rimane pertanto non identificato, poiché in eterozigosi composta per la delezione dell'esone 7 di SMN1 su un allele e la presenza di una seconda variante sull'altro allele. Obiettivo di questo studio è la messa a punto di una strategia volta a includere nel percorso di screening anche i potenziali soggetti eterozigoti composti. Lo screening SMA viene eseguito su dried blood spots (DBS) mediante il saggio multiplex in Real-Time PCR Eonis SCID-SMA assay (Revity). Durante l'attività di routine, sono stati selezionati come potenziali eterozigoti i campioni che mostravano curve di amplificazione di SMN1 con un'intensità di fluorescenza inferiore rispetto agli altri. 190 campioni sono stati rivalutati utilizzando il saggio TianLong Human SMN1 gene detection kit, basato sul metodo PCR-melting curve, che permette di quantificare il numero di copie di SMN1. I valori di ΔRn al ciclo 40 sono stati analizzati come variabile continua. Analisi di regressione logistica e curve ROC sono state utilizzate per valutare la capacità discriminante e definire una soglia ottimale di ΔRn, validata su una coorte indipendente di 115 campioni. Dei 190 campioni rivalutati, 138 (72,6%) sono stati confermati come eterozigoti per SMN1. L'analisi ROC ha identificato un cut-off ottimale di ΔRn pari a 0,724, associato a una specificità del 76,9% e a una sensibilità dell'85,5%. La validazione eseguita su 107 campioni al di sotto di questa soglia ha confermato l'eterozigosi per SMN1 nel 93,5% dei casi (100/107), supportando la robustezza del workflow proposto. Questo workflow ottimizzato consente con elevata accuratezza l'identificazione di neonati eterozigoti per SMN1 nel flusso dello screening neonatale di routine e rappresenta un efficace filtro per indirizzare campioni sospetti verso analisi molecolari di secondo livello, finalizzate all'identificazione della seconda variante di SMN1 sull'altro allele, migliorando la sensibilità complessiva dello screening di SMA.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 95 - Effetti della comunicazione di positività allo screening neonatale sull'interazione madre-bambino

Laura Cordolcini[1], Chiara Montanari[3], Veronica Maria Tagi[3], Laura Fiori[3], Davide Tonduti[4], Eleonora Bonaventura[5], Beatrice Riva[1], Annalisa Castagna[6], Eleonora Mascheroni[6], Rosario Montirosso[6], Laura Zampini[1]

1 Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, **2** Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni "Giuseppe Parenti (DiSIA), Università degli Studi di Firenze, Firenze, **3** U.O. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, **4** Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, **5** C.O.A.L.A. (Centro Ospedaliero per l'Assistenza e la cura delle Leucodistrofie e delle condizioni Associate), U.O. Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, **6** Centro 0-3 per il bambino a rischio evolutivo, IRCCS Eugenio Medea, Associazione "La Nostra Famiglia", Bosisio Parini (LC)

Introduzione. Diversi studi affermano che la comunicazione di positività allo screening neonatale (PSN) può incidere significativamente sull'esperienza psicologica genitoriale, generando ansia, stress e preoccupazione (Tu et al., 2012; Morrison & Clayton, 2011; DeLuca et al., 2011), nonché alterare la percezione genitoriale di

vulnerabilità nel bambino (Cordolcini et al., submitted). L'impatto della PSN sull'interazione precoce madre-bambino, elemento cardine dello sviluppo socio-emotivo, è stato finora poco indagato.

Metodi. Sono state reclutate 51 diadi madre-bambino: 29 con PSN, osservate tra il secondo e il terzo mese di vita (M=3,31; DS=,93), di cui 17 con falsa PSN e 12 con vera PSN, e 22 diadi di controllo senza PSN, osservate alla stessa età (M=3,22; DS=,94). Le diadi hanno partecipato a un'interazione viso-a-viso, videoregistrata e codificata mediante il sistema Global Rating Scales (Murray et al., 1996). Le madri hanno inoltre compilato un questionario sulla percezione di vulnerabilità del bambino (VBS, Farrell et al., 2020) e uno sulla sintomatologia ansiosa, depressiva e da stress (DASS-21, Bottesi et al., 2025).

Risultati. I risultati preliminari evidenziano che, durante l'interazione, le madri dei bambini con PSN mostrano minore sensibilità materna (Z=-2,71; p=,007), maggiore lontananza (Z=-2,20; p=,028) e minore energia e contentezza (Z=-2,74; p=,006). Tali differenze non sono spiegate dal comportamento dei bambini, che non differisce tra i gruppi. Confrontando i gruppi di falsa PSN e vera PSN, tali differenze non risultano più significative. Inoltre, le analisi di correlazione condotte sull'intero gruppo di partecipanti mostrano associazioni inverse tra la percezione di vulnerabilità e gli indicatori di sensibilità materna (r=-,370, p=,040) e di contentezza ed energia durante l'interazione (r=-,409, p=,022). Emergono inoltre associazioni tra i sintomi ansiosi materni e la sensibilità (r=-,384, p=,036), nonché tra i sintomi ansiosi e la percezione di vulnerabilità (r=-,373, p=,018).

Discussione. I risultati suggeriscono che il percorso successivo alla PSN, indipendentemente dalla conferma diagnostica, potrebbe beneficiare dell'inclusione di interventi di supporto psicologico e relazionale nel percorso di screening neonatale. Interventi mirati potrebbero ridurre l'impatto della PSN e favorire una relazione precoce madre-bambino di qualità.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 103 - Baby Bee: il primo studio pilota in Lombardia sull'utilizzo di una piattaforma basata sull'IA che integra dati biochimici e genomici per lo screening neonatale di nuova generazione.

S. Zucca[1], D. Tatoni[1], S. Berardelli[1], S. Carelli[2], M.F. Badeschi[3], E. Cattaneo[2], F. Cavigioli[6], F. De Paoli[1], A. Draghi[3], S. Fede[2], P. Finelli[3], F. Fiumani[2], M. Fumagalli[3], I. Limongelli[1], C. Montrasio[2], F. Natacci[3], D. Postorivo[2], B. Rinaldi[3], L. Spaccini[5], E. Rizzo[1], C. Cereda[4]

1 enGenome srl, Pavia, Italia, **2** Dipartimento di Pediatria, Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano, Italia, **3** Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia., **4** Dipartimento di Pediatria, Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano, Italia. Dipartimento di Scienze cliniche e biomediche – DIBIC- Università degli Studi di Milano, Milano, Italia., **5** Struttura Semplice di Genetica Medica , Dipartimento donna-mamma e neonato, Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano, Italia, **6** Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano, Italia

---

Introduzione:Baby Bee è un progetto innovativo che propone un modello di screening combinato biochimico e genomico in Lombardia, con l'obiettivo di aumentare l'accuratezza dello screening ed espandere il pannello di patologie analizzate. Il progetto prevede di realizzare una piattaforma che usa l'Intelligenza Artificiale (IA) per integrare le informazioni derivanti dallo screening biochimico e l'informazione genomica ottenuta tramite sequenziamento WES in un'unica analisi. Metodi:La piattaforma sviluppata utilizza algoritmi avanzati di Machine Learning per combinare i marcatori biochimici standard con la presenza di varianti genetiche associate a condizioni pediatriche a esordio precoce, severe e trattabili ed identificare facilmente i neonati positivi allo screening combinato. I modelli sono stati allenati sui dati dell'Extended Lombardy's Neonatal Screening Dataset (PMID 41372252) e su dataset interni dei partner di progetto. Tale analisi è abilitata dall'integrazione dei dati clinici, di interpretazione delle varianti e dalla valutazione della concordanza biochimico-genomica. La piattaforma produce output chiari e facilmente fruibili dagli specialisti di

laboratorio e dai clinici. Risultati:Il progetto è stato avviato ad Ottobre 2025. Gli endpoint chiave includono la riduzione dei falsi positivi e dei falsi negativi dello screening neonatale biochimico, e l'espansione delle malattie sottoposte a screening attraverso un pannello di 387 geni associate a patologie ad esordio pediatrico, severe e trattabili. Un primo studio pilota su 2.000 neonati è previsto a fine 2026 per valutare la performance tecnica, l'utilità clinica e l'integrazione all'interno dell'ecosistema regionale dello screening. Il consorzio Baby Bee riunisce l'Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi come centro di riferimento lombardo per l'NBS, la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, come uno dei principali centri nascita della regione, ed enGenome, una società bioinformatica che applica l'IA all'interpretazione delle varianti in genomica. Lo studio è supportato dal Grant 6163346 di Regione Lombardia, Italia.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 114 - Screening genomico neonatale nelle condizioni metaboliche prive di biomarker: opportunità per l'identificazione precoce

Paola Orsini[1], Cristina Bartolomeo[1], Roberta Bucci[1], Rosa Buonamassa[1], Donatella De Giovanni[2], Mauro De Guglielmo[1], Romina Ficarella[1], Federica Francesca L'Erario[1], Eleonora Meneleo[2], Caterina Nanna[1], Emanuela Ponzi[1], Carlotta Ranieri[1], Francesco Nicola Riviello[1], Simonetta Simonetti[2], Ornella Tabaku[2], Albina Tummolo[2], Marialuisa Valente[1], Mattia Gentile[1]

1 UOC Genetica Medica, Dipartimento per la Gestione del Rischio Riproduttivo e la Gravidanza a rischio, Ospedale Di Venere, ASL Bari, Bari, **2** UOC Malattie Metaboliche e Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Consorziale Policlinico di Bari, Bari

---

Introduzione. Il programma di screening neonatale (NBS) della Regione Puglia comprende tutte le patologie incluse nella Legge 167/2016, e otto ulteriori malattie metaboliche previste dalla DGR 17/2022. Genoma Puglia è un programma regionale di screening genomico neonatale (gNBS), su base volontaria, che prevede l'analisi di 433 geni associati a oltre 500 patologie rare, di cui 140 correlati a errori congeniti del metabolismo (ECM). Tra i geni attualmente analizzati nell'ambito del programma, 70 risultano associati ad ECM non inclusi negli attuali programmi NBS. Scopo dello studio è stato valutare l'impatto del gNBS sulla diagnosi precoce di ECM attualmente non inclusi nei programmi NBS. Metodi: Per gNBS è stato utilizzato un approccio di targeted-gene sequencing, valutando varianti note e predette come patogenetiche/probabilmente patogenetiche (P/LP); varianti di significato incerto (VoUS) sono state analizzate per condizioni recessive solo se presente una variante P/LP. E' stata poi eseguita analisi di segregazione delle varianti identificate. Risultati: Il programma Genoma Puglia ha coinvolto complessivamente circa 29000 neonati sino al 30 giugno 2026, consentendo l'identificazione di 80 casi di ECM. Tra gli ECM non inclusi nel programma tradizionale NBS, il gNBS ha identificato 12 casi, comprendenti le seguenti condizioni: intolleranza ereditaria al fruttosio (n=2), malattia di Wilson (n=3), glicogenosi da deficit di glucosio-6-fosfatasi tipo Ia (n=1), glicogenosi da deficit di fosforilasi chinasi epatica (n=2), distonia dopa-responsiva da deficit di sepiapterina reduttasi (n=1), mucopolisaccaridosi di tipo II (n=1), mucopolisaccaridosi di tipo IVA (n=1) e deficit di E1-alfa della piruvato deidrogenasi (1). In relazione alle condizioni identificate, sono stati eseguiti specifici second-tier test di approfondimento, che hanno consentito la conferma diagnostica in 4 casi. Per tutti i neonati identificati sono stati inoltre attivati specifici protocolli di follow-up clinico. Discussione/conclusioni: Il gNBS amplia il potenziale diagnostico del tradizionale NBS consentendo l'identificazione precoce di ECM non rilevabili mediante i programmi di screening biochimico convenzionale, in particolare per condizioni prive di biomarker biochimici idonei allo screening. Tale approccio può favorire l'avvio tempestivo di interventi terapeutici, dietetici o di monitoraggio clinico, con il potenziale di migliorare significativamente la prognosi.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 122 - Una diagnosi di squadra: quando screening, clinica e genetica da soli non bastano

Eleonora Bonaventura[1], Paola Lanteri[2], Anna Venerando[3], Stefania Magri[3], Cinzia Gellera[3], Luigina Spaccini[4], Maria Iascone[5], Tommaso Lo Barco[6], Rossella Frassoldati[7], Gaetano Cantalupo[8], Cristina Montrasio[9], Cristina Cereda[9], Pierangelo Veggiotti[1], Davide Tonduti[1]

[1] Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia , [2] Unità Operativa di Neurofisiopatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia , [3] Unità Operativa di Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia, [4] Unità di Genetica Clinica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia , [5] Laboratorio di Genetica Molecolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia , [6] Unità di Neuropsichiatria Infantile, ASST Mantova, Mantova, Italia , [7] Unità di Pediatria C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italia , [8] Unità di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italia, [9] SC di Screening Neonatale, Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia

---

Introduzione L'obiettivo di questo caso è illustrare il potenziale rischio di ritardo diagnostico nella diagnosi di Atrofia Muscolare Spinale (SMA) nel contesto di uno screening neonatale negativo.

Metodi Riportiamo il caso di un neonato maschio di origine araba, nato da genitori non consanguinei, con storia pre e perinatale muta e screening neonatale esteso, inclusivo di SMA, negativo. A un mese di vita il paziente veniva valutato per esordio acuto di ipotonia e iporeattività. L'esame neurologico mostrava ipotonia generalizzata, iporeflessia e riduzione dei movimenti spontanei, associate a multiple macchie caffè-latte cutanee. RM encefalo, EEG, liquor, test infettivologici e screening metabolico risultavano nella norma, e l'analisi del genoma non identificava varianti patogenetiche. Nei primi mesi di vita si verificavano plurimi episodi di insufficienza respiratoria in corso di eventi infettivi intercorrenti. All'età di 4,5 mesi veniva inviato presso il nostro centro per una seconda opinione. All'esame obiettivo, il lattante appariva vigile e interattivo, in contrasto con un fenotipo neuromotorio severo caratterizzato da ipotonia diffusa, areflessia, postura batraciana, assenza di movimenti antigravitari e respiro diaframmatico, quadro suggestivo di patologia neuromuscolare. Gli studi neurofisiologici confermavano una grave malattia del motoneurone. La rianalisi mirata del genoma, focalizzata sui geni SMA/SMA-like, identificava una delezione in eterozigosi di *SMN1*, con secondo allele non interpretabile per presenza di uno pseudogene. Veniva quindi richiesto il completamento urgente dei test su *SMN1* tramite MLPA e sequenziamento Sanger.

Risultati L'analisi molecolare rivelava la presenza, in eterozigosi composta, di una delezione dell'intero gene *SMN1* di origine materna e della delezione degli esoni 1-2 di origine paterna. Confermata la diagnosi di SMA, il paziente veniva trattato con terapia genica, seppure in stadio avanzato e con prognosi meno favorevole. La delezione degli esoni 1-2 giustifica il risultato negativo allo screening neonatale che, attualmente, consente l'identificazione di circa il 95% dei casi tramite il riconoscimento della delezione dell'esone 7, ma non di mutazioni puntiformi o delezioni di altri esoni.

Conclusioni Il caso sottolinea i limiti dello screening neonatale e la necessità di dare priorità alla clinica: in presenza di forte sospetto, gli accertamenti vanno approfonditi indipendentemente dall'esito dello screening.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 125 - Screening genetico neonatale come test di primo livello: opportunità e limiti rispetto allo screening biochimico in una coorte selezionata di 1.021 neonati

Daniela Dottore Stagna[1], Ferdinando Barretta[2], Nicholas Iacovelli[1], Francesco Granata[1], Rosa Redenta De Simone[1], Cristina Mazzaccara[2], Roberta Fedele[2], Lucia Albano[2], Daniela Crisci[2], Marianna Alagia[3], Alessandro Rossi[3], Simona Fecarotta[3], Giancarlo Parenti[4], Margherita Ruoppolo[2], Giulia Frisso[2]

[1] Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II, Napoli, [2] CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, s.c.a r.l., Napoli, [3] DAI Materno Infantile, AOU Federico II, Napoli, [4] Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

---

Introduzione Lo screening neonatale esteso (SNE) si basa sull'identificazione di marcatori biochimici, seguita, dalla conferma genetica dei casi positivi. L'avvento del sequenziamento di nuova generazione (NGS) ha aperto la possibilità di utilizzare lo screening genetico come test di primo livello, con l'obiettivo di ampliare il numero di patologie identificabili in epoca presintomatica. Questo studio ne valuta opportunità e

limiti in una coorte di neonati già sottoposti a SNE. **Metodi** 1.021 neonati, già sottoposti a indagini genetiche per alterazioni rilevate allo SNE, sono stati anonimizzati e rianalizzati mediante NGS, utilizzando il pannello NeonAct (652 geni associati a malattie a esordio precoce e trattabili). Le varianti sono state classificate con Franklin Genoox; sono state escluse quelle associate a penetranza incompleta o trasmissione ereditaria non definita. **Risultati** Il pannello NeonAct ha identificato 81 potenziali diagnosi molecolari associate a varianti patogenetiche/probabilmente patogenetiche (P/LP) note; il numero aumentava a 104 includendo le varianti P/LP novel e a 133 considerando anche i genotipi P(LP)/VUS. Nella stessa coorte, lo SNE aveva identificato 48 neonati con varianti P/LP note, 5 con varianti P/LP novel, 17 con genotipi P(LP)/VUS e 23 casi caratterizzati esclusivamente da VUS. Lo screening genetico ha consentito di individuare patologie non metaboliche, in particolare cardiovascolari, ematologiche, neuromuscolari e sensoriali. Tuttavia, senza il supporto del dato biochimico, i 23 casi identificati dallo SNE e associati esclusivamente a VUS non sono stati riconosciuti. **Conclusioni** Lo screening genetico di primo livello rispetto allo SNE amplia il numero di condizioni potenzialmente identificabili, ma presenta criticità nella selezione e interpretazione delle varianti. L'esclusione di varianti novel e VUS riduce il rischio di sovrastima diagnostica, ma può comportare la mancata identificazione di patologie rilevabili attraverso i biomarcatori biochimici, nei casi in cui il test genetico evidenzi esclusivamente VUS. Attualmente, l'integrazione tra screening biochimico e genetico rappresenta la strategia più efficace per le malattie con biomarcatori dosabili, mentre lo screening genetico appare particolarmente promettente per le condizioni prive di biomarcatori specifici. Rimane fondamentale definire criteri condivisi per la selezione dei geni, la classificazione delle varianti e la gestione clinica dei risultati.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 136 - Nuova metodica di screening neonatale per i difetti piridossina-dipendenti (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Natan Meloni[2], Elena Porcù[1], Alessia Zacchettin[1], Alice Saracini[1], Elisa Lusiani[1], Michela Bertan[1], Chiara Edini[1], Tiziana Gomiero[1], Daniela Gueraldi[1], Andrea Puma[1], Chiara Cazzorla[1], Vincenza Gragnaniello[1], Alberto Burlina[2]

1 Centro Interregionale Screening Neonatale Esteso, U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedale Università di Padova, **2** Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

---

Introduzione

L'epilessia piridossina-dipendente (PDE) è un'encefalopatia rara, spesso causata dalla presenza di varianti del gene ALDH7A1 codificante l'α-aminoadipico semialdeide (α-AASA) deidrogenasi. Attualmente non è inclusa nei pannelli tradizionali di screening neonatale, sebbene studi pilota recentemente pubblicati ne indichino l'efficacia diagnostica e clinica. Data l'instabilità biochimica dei marcatori tradizionali (α-AASA e piperidina-6-carbossilato), il nostro studio propone il dosaggio nel DBS di 2S,6S-/2S,6R-oxopropilpiperidina-2 carbossilato (2-OPP) e 6-oxo-pipecolato (6-oxo-PIP) come marcatori del difetto, in contemporanea al dosaggio di aminoacidi e acilcarnitine previste per legge, senza rianalizzare i campioni successivamente.

Metodi

Come first-tier test, la determinazione del 2-OPP viene effettuata in FIA-MS/MS utilizzando uno standard interno già presente nel kit NeoBase2 e il medesimo protocollo di estrazione utilizzato in routine. Come second-tier test, l'analisi del 6-oxo-PIP viene svolta in LC-MS/MS. Ad oggi sono stati analizzati più di 1000 spot di sangue da screening neonatale provenienti dal Veneto Orientale e campioni di 4 pazienti con PDE.

Risultati

La popolazione di riferimento, pari a 1060 campioni analizzati in tre mesi, ha mostrato valori di mediana di 2-OPP pari a 0,08 µmol/L e di 6-oxo-PIP pari a 1,50 µmol/L, con cut-off impostati al 99,9%ile per il 2-OPP (0,50 µmol/L) e al 97,5%ile per il 6-oxo-PIP (2,20 µmol/L). Campioni patologici di 3 pazienti PDE-positivi (conservati 1-10 anni a temperatura ambiente) hanno riportato valori di 2-OPP pari a 0,45 - 0,20 - 0,25 µmol/L, in parte a causa della degradazione del campione nel tempo, mentre il 6-oxo-PIP

ha mostrato una maggiore stabilità, con valori superiori al cut-off pari a 4,55 - 5,03 - 5,04 µmol/L. È stato possibile infine identificare efficacemente un neonato con PDE di recente esordio, con 2-OPP pari a 1,06 µmol/L e 6-oxo-PIP 4,97 µmol/L.

Conclusioni

Il nostro studio ci permette di concludere che il 2-OPP e il 6-oxo-PIP sono due biomarcatori affidabili per lo screening neonatale della PDE. Le caratteristiche principali del metodo sono la capacità di discernere efficacemente e in tempi brevi i pazienti positivi dalla popolazione di riferimento e la possibilità di utilizzare senza costi aggiuntivi lo screening neonatale esteso eseguito per legge in Italia. Uno studio di popolazione è in corso nel nostro centro come progetto pilota della regione Veneto.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 141 - Impatto clinico dello screening neonatale come progetto pilota per la Malattia di Krabbe

Daniela Gueraldi[1], Vincenza Gragnaniello[1], Elena Porcù[1], Chiara Cazzorla[1], Giacomo Gaiga[1], Christian Loro[1], Ignazio D'Errico[2], Leonardo Salviati[3], Alessandra Biffi[4], Alberto Burlina[1]

1 UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino. Azienda Ospedale, Università di Padova, **2** UOC Neuroradiologia, Azienda Ospedale, Università di Padova, **3** UOC Genetica ed Epidemiologia Clinica, Azienda Ospedale, Università di Padova, **4** UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino. Azienda Ospedale, Università di Padova

---

Introduzione. Lo screening neonatale (SN) per la malattia di Krabbe (KD) è attivo negli Stati Uniti dal 2006 ed è stato incluso nel RUSP nel 2024. Nel Triveneto, dal 2015, la legge regionale ha introdotto lo SN per 4 malattie lisosomiali (Pompe, Fabry, Gaucher e MPS I); dal 2020 è attivo un progetto pilota per la KD. Riportiamo la nostra esperienza nel follow-up (FU) dei pazienti identificati con SN.

Metodi. Dal 2020 a marzo 2026 sono stati analizzati 162.778 DBS. L'attività della galattocerebrosidasi (GALC) è stata misurata con LC-MS/MS con un kit multiplex per malattie lisosomiali. Nei campioni con attività ridotta (vn< 0,35 µmol/L/h) sono stati eseguiti: dosaggio di psicosina su DBS e plasma e analisi molecolare del gene *GALC*. I neonati a rischio sono stati sottoposti a valutazione neurologica, dosaggio della psicosina su liquor, risonanza magnetica (RM) cerebrale e potenziali evocati visivi e uditivi.

Risultati. 8 neonati hanno mostrato ridotta attività GALC (0,16–0,32 µmol/L/h) e psicosina aumentata su DBS (1,17–18 nmol/L; v.n. <0,71). 3 sono risultati pseudodeficienze, 1 eterozigote, 2 a rischio di Krabbe infantile precoce (IKD) e 2 a rischio di forma tardiva (LOKD). 1 IKD presentava comorbidità con trisomia 18 ed è deceduta nei primi mesi di vita. 3 pazienti sono in FU: P1, femmina di 3 anni, IKD (omozigote p.Tyr174Leufs*3) è stata sottoposta a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) a 90 giorni di vita. Alla nascita presentava elevate proteine (4,98 g/L; v.n. 0,15–0,45) e psicosina (9,86 nmol/L) su liquor. La RM encefalo era normale preTCSE, con comparsa di alterazioni della sostanza bianca a 6–12 mesi postTCSE, rimaste stabili a 2 anni di FU. Clinicamente presenta compromissione motoria e del linguaggio espressivo, con funzioni cognitive e relazionali conservate (QI 95; linguaggio 79; motorio 61). Le 2 pazienti LOKD, di 4 anni (p.Ser259Leu/p.Ile384Thr) e 12 mesi (p.Pro89Leu/p.Tyr319Cys), sono entrambe asintomatiche; la maggiore mostra iniziali alterazioni alla RM.

Conclusioni. Sebbene lo SN per la KD non sia previsto per legge, l'attuale metodologia consente di identificarla senza costi aggiuntivi. Nella nostra popolazione la frequenza è risultata elevata (<1:100.000 nati). L'esperienza conferma che la diagnosi e il trattamento precoci possono arrestare la progressione della malattia nelle forme infantili. Il FU delle forme tardive rimane complesso e richiede ulteriori evidenze per delineare il percorso più appropriato.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 145 - Stratificazione del rischio nello Screening Neonatale Esteso: il profilo degli isomeri della

C14:1 nei presunti positivi per VLCADD in una coorte multicentrica italiana

Michela Perrone Donnorso[1], Michela Cassanello[2], Alessandro Salina[3], Concetta Aloi[3], Elvira Sondo[2], Simona Lucchi[4], Luisella Alberti[5], Andrea Mascagni[5], Sara Pessano[7], Laura Santoro[8], Stefania Graci[8], Claudia Rossi[9], Enza Pavanello[10], Francesca Nastasia Perri[11], Maria Cristina Schiaffino[11], Giancarlo la Marca[12], Cristina Cereda[4], Mohamad Maghnie[1]

1 LABSIEM (Laboratorio per lo studio degli Errori Congeniti del Metabolismo), Clinica Pediatrica e Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, DINOGMI- Università di Genova, Italia, **2** UOS Biochimica, Farmacologia e Screening Neonatale, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **3** LABSIEM (Laboratorio per lo studio degli Errori Congeniti del Metabolismo), Clinica Pediatrica e Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **4** Centro di Genomica Funzionale, Malattie Rare e Screening Neonatale, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano, Italia, **5** SC Laboratorio Analisi, ASST Ovest Milanese, Milano, Italia, **6** (DINOGMI) Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Genova, Italia, **7** Direzione Scientifica, Unità di Epidemiologia Clinica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italia, **8** Dipartimento di Diagnostica Avanzata – Lab Screening Neonatale UOS Patologia Clin. Ped., Ospedale Pediatrico G. di Cristina, Palermo, Italia, **9** Dipartimento di Scienze, Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, Chieti, Italia, **10** Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, AOU Città Della Salute e della Scienza, Torino, Italia, **11** Clinica Pediatrica e Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italia, **12** Laboratorio di Screening Neonatale, Chimica Clinica e Farmacologia, AOU Meyer IRCCS, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Italia

---

Introduzione

Nello Screening Neonatale Esteso (SNE), la disponibilità precoce di informazioni funzionali dal campione di sangue essiccato (DBS) è importante per distinguere i falsi positivi e stratificare il rischio clinico. Nel deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCADD), la determinazione delle acilcarnitine in spettrometria di massa tandem (FIA-MS/MS) ha elevata sensibilità diagnostica, ma l'interpretazione dei risultati rimane complessa per l'estrema eterogeneità genotipica/fenotipica dovuta a combinazioni di varianti bialleliche, spesso comprendenti varianti di significato incerto (VUS) e per la sovrapposizione con altri profili metabolici, fisiologici e patologici. Questo studio valuta il ruolo di un second tier test (2TT) in cromatografia liquida LC-MS/MS, implementato nella routine dello SNE, nel percorso di caratterizzazione dei presunti positivi VLCADD, integrando i dati biochimici, genetici, enzimatici e clinici.

Metodi

In due anni, 135 DBS neonatali di una coorte multicentrica italiana richiamati per sospetta VLCADD sono stati analizzati, retrospettivamente (in forma pseudonimizzata) e prospetticamente, mediante il 2TT, per quantificare gli isomeri cis-5, cis-9, trans-2 della tetradecenoilcarnitina (C14:1), i relativi rapporti, alcuni biomarcatori comuni al deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (MADD) e al metabolismo/carenza della riboflavina (MADD-like), nonchè la vitamina B2. I dati ottenuti sono stati integrati e validati con l'analisi molecolare di *ACADVL* e con la misura dell'attività enzimatica, ove disponibile.

Risultati

Il test ha identificato 20 casi VLCADD, stratificando le forme early-onset, late-onset e con VUS, discriminando i veri positivi ($p < 0.0001$) da 3 distinti profili falsi positivi: MADD-like nutrizionale, stato di chetosi e di portatore. Tutti i pattern sono risultati coerenti con il genotipo e l'attività enzimatica residua, in accordo con il confronto post-hoc, che ha evidenziato differenze significative tra le mediane dei gruppi per entrambi i rapporti considerati.

Conclusioni

Il profilo isomerico della C14:1 riflette la diversa affinità dell'enzima VLCAD per i substrati e la sua attività residua. Tale approccio ha consentito un precoce inquadramento dei presunti positivi, prima della completa caratterizzazione genetica e funzionale, migliorando il valore predittivo positivo e orientando il follow-up, soprattutto nei casi con attività enzimatica borderline e potenziale vulnerabilità metabolica.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 149 - Oltre il segnale della C5: dal second-tier test alla spettrometria di massa ad alta risoluzione nell'identificazione di interferenze analitiche inattese

Michela Perrone Donnorso[1], Michela Cassanello[2], Giancarlo la Marca[3], Sebastiano Barco [2], Elvira Sondo[2], Andrea Mascagni [4], Laura Taggiasco[2], Franscesca Nastasia Perri[5], Maria Cristina Schiaffino [5], Giuliana Cangemi[2], Mohamad Maghnie[1]

[1] LABSIEM (Laboratorio per lo studio degli Errori Congeniti del Metabolismo), Clinica Pediatrica e Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, DINOGMI- Università di Genova, Italia, **[2]** UOS Biochimica, Farmacologia e Screening Neonatale, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia, **[3]** Laboratorio di Screening Neonatale, Chimica Clinica e Farmacologia, AOU Meyer IRCCS, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Italia, **[4]** DINOGMI (Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili), Università di Genova, Genova, Italia, **[5]** Clinica Pediatrica e Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italia

---

Introduzione

La determinazione delle acilcarnitine mediante spettrometria di massa tandem (FIA-MS/MS) senza derivatizzazione è ampiamente impiegata nell'analisi di campioni di sangue essiccato (DBS) per lo screening neonatale esteso e come supporto alla diagnosi e al follow-up degli errori congeniti del metabolismo (IEM). Nella routine, l'aumento del segnale somma delle acilcarnitine C5 prevede l'esecuzione, sullo stesso DBS, di un test di seconda istanza (second-tier test, 2TT) in cromatografia liquida LC-MS/MS, per discriminare gli isomeri isovalerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina, pivaloilcarnitina e valerilcarnitina, associati a differente origine e impatto clinico. Tale strategia aumenta significativamente la specificità diagnostica, riducendo falsi positivi, accertamenti diagnostici non necessari e stress familiare.

Metodi

Tra novembre 2021 e luglio 2026, 55 campioni con incremento di C5, su 37.700 DBS analizzati, sono stati sottoposti a 2TT in LC-MS/MS senza derivatizzazione. In due casi l'alterazione non era attribuibile agli isomeri noti. Esperimenti di precursor e product ion scan, derivatizzazione con butanolo e spettrometria di massa ad alta risoluzione (HR-LC-MS/MS) hanno consentito l'identificazione di due interferenze analitiche finora mai descritte.

Risultati

Nel primo caso, un neonato asintomatico mostrava un incremento progressivo di C5 fino a 2,0 µM (cut-off ≤0,4 µM) dal 2° prelievo del protocollo di ripetizione dei DBS dei nati pretermine. Il 2TT ha evidenziato un picco cromatografico predominante, successivamente identificato come dimorpholinodiethyl ether (DMDEE), interferente sulla transizione target per contributo isotopico, in relazione all'elevata concentrazione rilevata nel DBS. La presenza del composto è risultata verosimilmente correlata a contaminazione cutanea da materiale poliuretanico ortopedico utilizzato per il trattamento del piede torto congenito, indossato dal neonato prima del prelievo. Nel secondo caso, un bambino di 8 anni con marcata iperammoniemia e aumento del segnale C5, presentava al 2TT un picco significativo identificato come 4-acetilaminoantipirina (4-AAA), C5-isobaro e metabolita del metamizolo, compatibile con precedente somministrazione endovenosa a scopo analgesico, confermata dall'anamnesi farmacologica.

Conclusione

Lo studio evidenzia il ruolo del 2TT non solo nella discriminazione degli isomeri, ma anche nel processo di caratterizzazione e identificazione di interferenze analitiche inattese.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 153 - Lo screening neonatale parallelo integrato (parSNE) in Puglia: performance diagnostiche e sostenibilità economica su una coorte di 26.119 neonati

Albina Tummolo[1], Paola Orsini[2], Donatella De Giovanni[1], Emanuela Ponzi[2], Romina Ficarella[2], Simonetta Simonetti[3], Mattia Gentile[2]

1 UOC Malattie Metaboliche e Genetiche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Bari, **2** UOC Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale "Di Venere", ASL Bari, Bari, Italia, **3** Dipartimento di Patologia Clinica e Screening Neonatale, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, Bari

---

Introduzione: Lo screening neonatale è una strategia chiave di medicina preventiva. In Italia, la Legge 167/2016 ha reso obbligatorio lo Screening Neonatale Esteso (SNE) metabolico per oltre 40 malattie metaboliche ereditarie (MME). La Regione Puglia ha ampliato tale pannello a circa 70 patologie e, con il progetto "Genoma Puglia", ha introdotto lo screening genomico (gSNE) volontario su 433 geni. Questo studio presenta i dati di 16 mesi del modello di screening parallelo integrato (parSNE) su una coorte neonatale, valutandone le performance diagnostiche e la sostenibilità economica. **Metodi:** Su una coorte di 26.119 neonati pugliesi, gli spot ematici (DBS) sono stati analizzati in parallelo tramite spettrometria di massa tandem (mSNE) e sequenziamento target NGS (gSNE). Audit multidisciplinari periodici hanno valutato i dati discrepanti prima del richiamo clinico delle famiglie. L'impatto economico è stato stimato tramite modelli di micro-costing, calcolando i QALY (Quality-Adjusted Life Years) guadagnati e l'ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio). **Risultati:** Lo studio ha identificato 61 casi in pieno accordo (gSNE/mSNE), trainati da iperfenilalaninemia/PKU (27,9%) e deficit di biotinidasi (24,6%). Nelle discordanze gSNE-/mSNE (54 casi), la genomica ha risolto l'83,3% dei falsi allarmi biochimici come varianti non clinicamente rilevanti (pseudodeficienze, portatori sani). Specularmente, l'approccio integrato ha intercettato 8 falsi negativi della biochimica e 7 della genomica, portando la sensibilità complessiva al 100%, la specificità al 99,81% e il Valore Predittivo Positivo al 61,42%, riducendo il tasso di richiamo allo 0,49%. L'ottimizzazione del flusso ha generato un risparmio di €198.450 (evitando richiami, ospedalizzazioni e iter diagnostici prolungati), con un ICER di €86.040/QALY. **Discussione:** I risultati dimostrano che i modelli singoli mostrano limiti intrinseci: la biochimica manca forme silenti alla nascita, mentre la genomica fallisce su varianti non canoniche o VUS. Il modello parSNE integra i punti di forza di entrambe le piattaforme, massimizzando la sicurezza diagnostica e riducendo l'ansia genitoriale tramite audit interni. L'approccio applicato in Puglia rappresenta un modello efficiente, economicamente sostenibile e scalabile di sanità pubblica di precisione.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 157 - Correlazione genotipo-fenotipo dei pz affetti da BTD diagnosticati tramite screening neonatale nella Regione Calabria

Maria Rapsomaniki [1], Marzia Scordo[1], Stefania Ferraro[1], Maria Teresa Moricca[1], Onorina Marasco[2], Giovanna Scozzafava[2], Emily Colao[2], Rodolfo Iuliano[2], Vincenza Gerace[1], Andrea Sillitti[1], Daniela Concolino[1]

1 U.O.C. Pediatria Specialistica e Malattie Rare, Università "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro., **2** U.O.C. Genetica Medica, Università Magna Graecia di Catanzaro, Catanzaro.

Introduzione Il deficit di Biotinidasi (BTD) è una rara malattia neurocutanea autosomica recessiva del metabolismo della biotina. È caratterizzata da un difetto congenito nel riciclo della biotina, cofattore di quattro carbosissilasi ed associato ad un quadro neurologico grave. Mutazioni nel gene della BTD determinano l'assenza totale o la riduzione dell'attività dell'enzima biotinidasi. A seconda dell'attività enzimatica residua (AER) si distinguono due forme di BTD, una con deficit profondo (AER <10%) ed una con deficit parziale (AER compresa tra 10-30%), entrambi trattabili con biotina il che giustifica l'inclusione della BTD nello screening neonatale.

Pazienti e Metodi Abbiamo studiato la coorte dei pazienti Calabresi con deficit di BTD seguiti presso il nostro centro e diagnosticati tramite screening neonatale (18 su 49.633), con l'obbiettivo di comprendere meglio la correlazione genotipo-fenotipo e la frequenza delle mutazioni. I pz positivi allo screening per BTD

(attività enzimatica plasmatica su DBS < 85 U/dL) senza alterazioni allo screening in LC-MS/MS, sono stati trattati con biotina e sottoposti ad indagine genetica.

Risultati In 14 pz (77.7%) l'AER era compresa tra 10-30%, diagnosticati come deficit parziale di BTD, confermato successivamente dall'analisi molecolare. Solo in 4 pz omozigoti per c.1270G>C (p.Asp424His) l'AER è risultata >87%. La mutazione più frequente è stata la c.1270G>C (p.Asp424His) nell'83,3% dei probandi, seguita dalla c.1308A>C (p.Gln436His) nel 44,4%. Gli alleli mutati c.535G>C (p.Val179Met) e c.394°>C (p.Thr132Pro) rappresentavano l'11,1% invece gli alleli c.1429C>T (p.Pro477Ser) e c.409C>T (p.Arg137Cys) solo il 5,5%.

Conclusioni La BTD rappresenta un ottimo esempio di diagnosi precoce con possibilità di trattamento efficace per il controllo metabolico. La maggior parte dei pazienti diagnosticati tramite screening neonatale viene trattata con biotina in età precoce evitando l'insorgenza dei sintomi. Nel nostro studio gli alleli mutati più frequenti sono stati il c.1270G>C (p.Asp424His) ed il c.1308A>C (p.Gln436His) associati ad un deficit parziale/lieve dell'attività della BTD a seconda della combinazione genotipica, in accordo con i dati di altre regioni Italiane. Ulteriori studi sono necessari per delineare la storia naturale della malattia, il follow-up a lungo termine nonché la durata del trattamento.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 159 - Screening neonatale della Mucopolisaccaridosi tipo 1: l'esperienza del centro clinico di Pescara (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Silvia Di Michele[1], Susanna Di Valerio[2], Claudia Rossi[3], Damiana Pieragostino[3], Rossella Ferrante[3], Valentina Gatta[3], Liborio Stuppia[3], Stefano Tumini[1]

1 UOC Pediatria Medica, Ospedale di Pescara, **2** UOC Neonatologia e TIN, Ospedale di Pescara, **3** Center for Advanced Studies and Technology (CAST), "G. D'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy

---

Introduzione. La mucopolisaccaridosi di tipo 1 (MPS 1) è una malattia da accumulo lisosomiale causata dal deficit dell'enzima α-L-iduronidasi (IDUA). L'accumulo progressivo di dermatansolfato ed eparansolfato provoca danni multisistemici, inclusi coinvolgimento neurologico, scheletrico, cardiaco e respiratorio. Le evidenze degli ultimi anni mostrano che l'identificazione della MPS 1 nei primi giorni di vita permette l'inizio tempestivo del trattamento e migliora significativamente lo sviluppo cognitivo, la funzione cardiaca e respiratoria e la sopravvivenza, riducendo l'impatto delle manifestazioni irreversibili. Materiali e metodi. Dal 2022 nella regione Abruzzo il pannello di screening è stato ampliato per includere specifiche malattie da accumulo lisosomiale, tra cui la MPS 1. Lo screening è stato eseguito misurando l'attività dell'enzima IDUA su goccia di sangue essiccato (DBS, dried blood spot) attraverso la spettrometria di massa tandem (MS/MS) (cut-off >2.67 uM/h). I neonati positivi venivano inviati al centro clinico per accertamenti di conferma diagnostica (dosaggio dell'attività enzimatica su leucociti, dei glicosaminoglicani (GAGs) sulle urine e analisi molecolare). Risultati. Riportiamo la casistica del centro clinico di Pescara inerente i positivi per MPS 1 presi in carico dal 12/12/2022 al 31/12/2025. I neonati presi in carico dal nostro centro sono stati 9 sul totale di 20.844. A tutti è stata confermata attività IDUA ridotta sui leucociti. Dal punto di vista clinico tutti i neonati erano asintomatici ed in buone condizioni. A tutti sono stati eseguiti: GAGs urinari, che hanno escluso segni di accumulo, ed analisi molecolare del gene IDUA con riscontro di 3 eterozigosi, 6 pseudodeficienze, 1 VUS. Discussione. Come riportato in letteratura, lo screening della MPS 1 presenta un numero relativamente elevato di richiami dovuti a pseudodeficienza enzimatica, a stato di eterozigosi o a varianti genetiche di significato incerto (VUS). Nella casistica del nostro centro clinico al momento non sono stati identificati casi confermati, in linea con la letteratura (1: 66.491)*. Conclusioni. Lo screening neonatale per MPS1 è fattibile e utile, la nostra esperienza conferma la necessità di un second tier test e sottolinea il ruolo fondamentale dell'analisi molecolare nel percorso di conferma diagnostica data la complessità genetica dei richiami positivi per MPS 1. * Donati et al. Italian Journal of Pediatrics 2018

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 160 - Screening neonatale per la malattia di Krabbe: il valore prognostico della psicosina

Vincenza Gragnaniello[1], Daniela Gueraldi[1], Chiara Cazzorla[1], Elena Porcù[1], Giacomo Gaiga[1], Christian Loro[1], Andrea Dorigato[1], Alberto Burlina[1]

1 UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedale Università di Padova

---

Introduzione/Background. Lo screening per le malattie lisosomiali è stato recentemente introdotto nel pannello di screening neonatale in Italia, in particolare per la malattia di Pompe, la mucopolisaccaridosi di tipo I, la malattia di Fabry e la malattia di Gaucher. I kit certificati disponibili in commercio valutano contemporaneamente più patologie, incluso il deficit di sfingomielinasi acida e la malattia di Krabbe (MK), i cui risultati possono essere oscurati, ma che potrebbero rappresentare un'ulteriore implementazione del pannello. In particolare, gli ostacoli all'implementazione dello screening per la MK sono rappresentati dall'elevato numero di pseudodeficienze e dalla difficoltà di predizione del fenotipo. Metodi. Nel Nord-Est Italia lo screening neonatale per le malattie lisosomiali è stato condotto dal 2015; dal 2020 è stato avviato un progetto pilota per la MK su 162.778 neonati, valutando l'attività enzimatica della GALC su DBS mediante MS/MS e il dosaggio della psicosina come test di secondo livello. Risultati. Su 162.778 neonati, 8 hanno mostrato una ridotta attività della GALC. Di questi, 4 presentavano valori normali di psicosina e varianti genetiche di pseudodeficienza/carrier. Quattro pazienti presentavano valori elevati di psicosina. In due casi la concentrazione era >10 nmol/L (v.n. <0,61 nmol/L); entrambi mostravano un genotipo associato alla forma early infantile e sono stati avviati a TCSE. Durante il follow-up è stata osservata una riduzione dei livelli di psicosina, senza completa normalizzazione. Tra i restanti due pazienti, uno presentava un valore di psicosina su DBS di 2,23 nmol/L alla nascita e ha presentato alterazioni neuroradiologiche all'età di 4 anni (forma juvenile); il terzo, con psicosina pari a 1,17 nmol/L, è attualmente asintomatico all'età di 12 mesi. Discussione/Conclusioni. La psicosina rappresenta un efficace test di secondo livello nello screening neonatale della MK, consentendo sia di escludere le pseudodeficienze sia di identificare rapidamente i pazienti affetti dalla forma early infantile candidabili a TCSE. Al contrario, nei soggetti con valori di psicosina <10 nmol/L il significato prognostico appare meno definito, ma non esclude la possibilità di un esordio nei primi anni di vita, rendendo indispensabile un attento follow-up.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 162 - Identificazione di firme metaboliche per la stratificazione fenotipica dei difetti della β-ossidazione degli acidi grassi: studio retrospettivo di una coorte identificata mediante screening neonatale. (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Roberta Fedele[1], Armando Cevenini[2], Vittoria Allegretti[1], Lucia Albano[1], Daniela Crisci[1], Giovanna Gallo[1], Fabiana Vallone[1], Alessia Corbo[1], Silvia Di Tommaso[1], Simona Fecarotta[3], Margherita Ruoppolo[2]

1 CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore S.C. a r.l., Via Gaetano Salvatore 486, Napoli 80145, Italia , **2** Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Via Pansini 5, Napoli 80131, Italia , **3** . Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali Università degli Studi di Napoli "Federico II", Via Pansini 5, Napoli 80131, Italia

---

Introduzione. I difetti della β-ossidazione degli acidi grassi (FAOD) costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie metaboliche ereditarie caratterizzate da un'elevata variabilità clinica, che comprende episodi di ipoglicemia ipochetotica, miopatia, epatopatia e cardiomiopatia. Lo screening neonatale esteso ha consentito una diagnosi precoce e un significativo miglioramento della prognosi; tuttavia, il monitoraggio dei pazienti durante il follow-up si basa prevalentemente sulla valutazione clinica, biochimica e sul dosaggio delle acilcarnitine plasmatiche, con limitate informazioni riguardo ai cambiamenti metabolici associati alla progressione della malattia. L'obiettivo del presente studio è identificare firme molecolari integrate, ottenute dalla correlazione tra profilo lipidico, metabolico e parametri biochimico-clinici, in grado di caratterizzare i pazienti affetti da FAOD nelle diverse fasi del follow-up e di discriminare i principali fenotipi patologici. **Metodi**. È stato condotto uno studio retrospettivo su pazienti affetti da FAOD seguiti presso il Centro di riferimento regionale della Campania. La coorte comprende soggetti con differenti difetti della β-ossidazione, tra cui deficit di very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD), medium-chain acyl-CoA

dehydrogenase (MCAD) e altre forme di FAOD. Per ciascun paziente sono stati raccolti dati clinici, biochimici e genetici, unitamente ai profili di acilcarnitine e amminoacidi ottenuti mediante MSMS su DBS. I dati metabolomici saranno integrati con i principali indicatori utilizzati nel follow-up clinico (funzionalità epatica, CK, assetto metabolico, parametri nutrizionali e marker di danno muscolare e cardiaco, quando disponibili) mediante approcci statistici multivariati finalizzati all'identificazione di pattern metabolici specifici.**Discussione**.L'analisi integrata consentirà di definire firme molecolari associate ai diversi sottotipi di FAOD, e di identificare le variazioni metaboliche longitudinali in grado di descrivere lo stato clinico, il danno d'organo e specifici fenotipi all'interno dello stesso difetto. L'integrazione di dati metabolomici e clinico-biochimici rappresenta un approccio innovativo per una caratterizzazione più completa dei pazienti con FAOD. L'identificazione di firme molecolari specifiche potrebbe migliorare la stratificazione fenotipica, supportare il monitoraggio durante il follow-up e favorire lo sviluppo di biomarcatori prognostici.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 166 - Le "stagioni" del metabolismo nei programmi di Screening Neonatale: dalla variabilità metabolica all'ottimizzazione dei cut-off nell'ambito della medicina personalizzata (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Maria Concetta Cufaro[1], Enzo Grifa[2], Maria Lucia Tommolini[1], Mirco Zucchelli[1], Gessica Di Carlo[1], Alberto Frisco[1], Daniela Semeraro[1], Sara Verrocchio[1], Ines Bucci[1], Claudia Rossi[1], Vincenzo De Laurenzi[1], Ilaria Cicalini[1], Damiana Pieragostino[1]

1 Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti, Italia, **2** Casa sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo, San Giovanni Rotondo, Foggia, Italia

---

Introduzione: Lo screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie rappresenta uno degli strumenti più avanzati della medicina di precisione. Tuttavia, la variabilità stagionale può influenzare l'accuratezza diagnostica modificando le concentrazioni dei metaboliti e le attività enzimatiche. Obiettivo dello studio è stato valutare l'andamento stagionale dei principali analiti di screening al fine di individuare eventuali pattern riproducibili e il loro impatto sull'interpretazione dei cut-off. Metodi: Sono stati analizzati i dati raccolti dal 2019 al 2024 per 27 metaboliti: aminoacidi, SA, C0, acilcarnitine, enzimi lisosomiali (GLA, ABG e IDUA), marker endocrini (TSH e 17-idrossiprogesterone, 17OHP) e metabolici (tripsina immunoreattiva, IRT, galattosio totale, TGAL, biotinidasi, BTD). Ogni anno è stato diviso in quattro periodi stagionali: freddo (dic-feb), mite (mar-mag), caldo (giu-ago) e temperato (set-nov). Le differenze tra gli intervalli sono state valutate mediante t-test di Welch ($p<0,05$) e per ciascun metabolita sono stati calcolati i percentili P1 e P99,5. Risultati: Sono stati analizzati circa 1.159.987 valori: 258.440 per la stagione fredda, 285.333 per la mite, 328.159 per la calda e 288.055 per la temperata. I metaboliti hanno mostrato comportamenti alquanto differenti. Acilcarnitine, TSH, SA, ASA, 17OHP, CIT e TGAL hanno evidenziato un trend stabile negli anni. Tra gli analiti con una variabilità stagionale significativa, il 34% (GLA, ARG, ABG e IDUA) ha presentato un pattern stagionale costante e riproducibile nei diversi anni, mentre il 66% (BTD, C2, IRT, LEU, VAL, PHE, TYR e MET) ha mostrato un andamento più eterogeneo, probabilmente influenzato da fattori biologici, pre-analitici e organizzativi. Gli enzimi lisosomiali e BTD hanno evidenziato una netta riduzione dell'attività nei periodi più caldi, in accordo con il noto effetto di temperatura e umidità sulla stabilità dei campioni DBS. La MET ha mostrato un pattern stagionale particolarmente definito negli anni, con concentrazioni significativamente più elevate nei periodi freddi e progressiva riduzione nei mesi più caldi. Conclusioni: La stagionalità non influenza uniformemente tutti gli analiti. L'identificazione di pattern riproducibili suggerisce l'opportunità di integrare la componente stagionale nell'interpretazione dei risultati e nello sviluppo di cut-off dinamici e personalizzati che potrebbero migliorare i processi di refertazione.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 171 - Valutazione comparativa dei saggi SPOT-it (ImmunoIVD) ed EONIS (Revvity) per lo screening neonatale combinato SCID/SMA. (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Marta Camilot[1], **Francesca Teofoli**[1], Monica Vincenzi[1], Korinne Di Leo[1], Stefania Cottone[1], Sabrina Brunelli[1], Luisa Zaffanello[1], Giuseppe Lippi[1]

[1] Centro Regionale per gli screening neonatali, la diagnosi e cura delle malattie metaboliche ed endocrinologiche congenite - UOC Laboratorio Analisi - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

---

Introduzione: I kit commerciali per lo screening combinato per le SCID e la SMA utilizzano la semi-quantificazione basata su qPCR di TREC e KREC e la rilevazione qualitativa dell'esone 7 di SMN1. L'obiettivo di questo studio è confrontare i due kit per lo screening SCID/SMA più diffusi in Europa: SPOT-it (ImmunoIVD) ed EONIS (Revvity).

Metodi: Tra dicembre 2023 e marzo 2025, il Centro Screening di AOUI Verona ha sottoposto a screening 16.665 neonati utilizzando il kit di screening SPOT-it TREC, KREC e SMN1 (ImmunoIVD; da 12/2023 a 5/2024) e successivamente dal kit EONIS SCID-SMA (Revvity; da 5/2024 a 3/2025). Sono stati calcolati il tasso di ripetizione (rianalisi dello stesso spot) e il recall rate (richiesta di un secondo spot o invio per accertamenti diagnostici), oltre ai falsi positivi. A luglio 2026, sono stati analizzati 220 campioni con entrambi i kit per la determinazione della regressione (Passing-Bablok).

Risultati e conclusioni: Dei 16.665 neonati sottoposti a screening, 4.493 sono stati esaminati con SPOT-it e 12.162 con EONIS. SMA: individuato un neonato affetto da SMA. Non sono stati rilevati falsi positivi né falsi negativi. SCID/XLA: tre neonati sono risultati positivi allo screening per SCID o XLA con il test SPOT-it; due erano veri positivi e uno era un falso positivo, (tasso di falsi positivi 0,02%). 85 neonati sono risultati positivi allo screening per SCID o XLA utilizzando il test EONIS, nessun vero positivo (tasso di falsi positivi dello 0,70%). Nei 220 campioni analizzati sia con EONIS che con SPOT-it, sono stati inclusi 2 veri positivi, rilevati da entrambi i kit (sensibilità 100% per entrambi i kit). Sono stati analizzati 31 campioni risultati falsi positivi con EONIS (specificità 85.8%, PPV 6.1%), 1 di questi è risultato positivo con SPOT-it (specificità 99,5%, PPV 66.7%). Non sono stati registrati falsi negativi. L'analisi di correlazione ha mostrato un forte accordo tra i due kit per KREC (pendenza di Passing-Bablok 0,91, IC 95% 0,82-1,02), mentre il dosaggio dei TREC ha mostrato un marcato bias proporzionale (pendenza 0,69, IC 0,58-0,79). Il Cq di SMN1 ha mostrato pendenza 0,64 con una correlazione più debole (r=0,21), probabilmente riflettendo un intervallo stretto di Cq. Relativamente al flusso di lavoro il protocollo del kit Eonis ha una durata di circa 1.2 min/campione mentre il kit SPOT-it di 1.7 min/campione.

Limitazione dello studio: la maggior parte dei dati dello studio è generata con un solo saggio.

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 172 - Oltre lo stato di portatore: quando la biochimica rivela ciò che la genetica non vede

Francesco Tagliaferri[1], Francesca Menni[1], Simona Lucchi[2], Cristina Cereda[2], Rosa Maria Alfano[3], Palma Finelli[3], Giulia Tozzi[4], Elvira Verduci[1], Francesca Furlan[1]

[1] Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Pediatria, Milano, [2] Centro di Genetica Funzionale e Malattie Rare, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano, [3] Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Laboratorio Genetica , Milano, [4] Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

---

Introduzione

Lo screening neonatale (SNE) per i difetti della β-ossidazione degli acidi grassi su analisi delle acilcarnitine, mentre è crescente l'interesse verso l'implementazione dello screening genetico. Tuttavia, l'interpretazione dei riscontri in eterozigosi e VUS rimane complessa, in particolare quando le alterazioni biochimiche suggeriscono una compromissione funzionale.

Metodi

Descriviamo tre pazienti richiamati allo SNE di difetti della β-ossidazione.
P1: livelli elevati su DBS di C14 (1,98 µM; cut-off 0,46), C14:1 (7,34 µM; cut-off 0,34) e C14:2 (0,8 µM; cut-off 0,04). Alle acilcarnitine plasmatiche conferma di aumento di C14:1 (4,89 µM; 0–0,15), C14:2 (0,8 µM; 0,01–0,08), C16 (0,9 µM; 0,06–0,35) e C18 (0,45 µM; 0,01–0,09), associato a incremento di CK e transaminasi al richiamo.
P2: alterazioni più lievi su DBS: C14:2 0,19 µM, C14:1 2,63 µM, C14 1,39 µM); su plasma C14 0,18 µM, C14:1 0,66 µM e C14:2 0,11 µM, con CK e transaminasi nella norma.
P3: aumento acilcarnitine a media catena su DBS (C8 0,78 µM, cut-off 0,2; C6 0,34 µM, cut-off 0,1; C10 0,84 µM, cut-off 0,28), mentre il profilo plasmatico delle acilcarnitine risultava normale. Gli acidi organici urinari evidenziava aumento di acido ottanoico e 5-idrossiesanoico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad analisi genetica e studi familiari. L'attività enzimatica è stata valutata nei pazienti e nei genitori.

Risultati

P1 presentava eterozigosi composta in ACADVL; P2 e P3 erano eterozigoti rispettivamente per varianti in ACADVL e ACADM. Nella madre di P1 non è stata identificata alcuna variante, mentre nei padri di P2 e P3 è stata confermata l'eterozigosi. L'attività enzimatica era marcatamente ridotta nei pazienti: 0%, 15,3% e 29,3%. Anche nei genitori risultava ridotta: P1 33,9% e 49,2%; P2 42,9% e 52,9%; P3 51,2% e 41,5%, supportando lo stato di portatore e suggerendo varianti profonde introniche o seconde varianti non rilevate mediante NGS.

Discussione

Questi casi evidenziano il ruolo complementare delle analisi biochimiche, enzimatiche e genetiche nella diagnosi dei difetti della β-ossidazione. Nel contesto della possibile introduzione dello screening genetico neonatale, i risultati sostengono la necessità di un approccio integrato: l'esclusivo ricorso alla genetica potrebbe determinare mancate diagnosi in soggetti classificati come portatori eterozigoti ma con compromissione funzionale

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

ID: 173 - Impatto del regime nutrizionale sul profilo metabolico: nuove prospettive per lo screening neonatale (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Maria Lucia Tommolini[1], Greta Di Marino[1], Maria Concetta Cufaro[1], Gessica Di Carlo[1], Silvia Valentinuzzi[1], Mariachiara Di Cosmo[1], Ilaria Cicalini[1], Ines Bucci[1], Luca Federici[1], Vincenzo De Laurenzi[1], Damiana Pieragostino[1], Sara Moccia[1], Claudia Rossi[1]

1 Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

Introduzione: Lo screening neonatale esteso (SNE) rappresenta uno dei principali successi della medicina preventiva. Tuttavia, i criteri di valutazione tradizionali mostrano limiti legati alla variabilità individuale, influenzando l'efficienza complessiva del percorso diagnostico. In un'ottica di medicina di precisione, è fondamentale comprendere quali fattori esogeni influenzano i biomarcatori metabolici nei primi giorni di vita. Tra questi, la dieta gioca un ruolo cruciale: le formule artificiali presentano concentrazioni di nutrienti standardizzate, rispetto al latte materno la cui composizione è dinamicamente influenzata dall'alimentazione materna e dalle fasi della lattazione. Questa variabilità biochimica tra i diversi regimi nutrizionali potrebbe alterare l'accuratezza dei test basati su soglie uniche. **Metodi**: Il presente studio si propone di valutare l'influenza del tipo di nutrizione neonatale (allattamento al seno ed alimentazione artificiale) sui livelli di amminoacidi (AA) e carnitina libera (C0) dosati da spot di sangue essiccato tramite spettrometria di massa tandem, in una popolazione di oltre 50.000 neonati. È stata condotta un'analisi longitudinale dal 2019 al 2025 ed è stato sviluppato un modello di Machine Learning tramite Random Forest, validato sui dati del 2025, al fine di definire soglie di riferimento differenziate per i due gruppi nutrizionali. **Risultati**: Il confronto tra i diversi gruppi nutrizionali mostra differenze statisticamente significative nei livelli di AA e C0. Il modello Random Forest ha dimostrato una solida capacità discriminativa nel test set, senza compromettere la sensibilità dello screening. **Conclusioni**: L'adozione di modelli predittivi e parametri personalizzati potrebbe

essere utile nella gestione del processo di screening, favorendone l'efficacia e riducendo i richiami non necessari.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 20 - Ruolo delle vescicole extracellulari circolanti nella disfunzione multiorgano della malattia di Anderson-Fabry

Livia Lenzini[1], Valeria Scalcon[2], Maria Lina Massimino[3], Monica Vettore[4], Alessandra Folda[2], Giorgia Gugelmo[4], Gianni Carraro[5], Gian Paolo Fadini[4], Alessandro Bertoli[2], Nicola Vitturi[4]

1 Department of Medicine, University of Padova, Italy , **2** Department of Biomedical sciences, University of Padova, Italy , **3** Neuroscience Institute, National Research Council (CNR), Padova, Italy , **4** Division of Metabolic Diseases, Department of Medicine, Padova University Hospital, University of Padova, Italy , **5** Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Department of Medicine, Padova University Hospital, University of Padova, Italy

---

Background. Tradizionalmente considerata una malattia cellulare causata da mutazioni del gene GLA, la malattia di Anderson-Fabry (AFD) è oggi riconosciuta come una patologia multisistemica complessa. Le vescicole extracellulari (EV) sono emerse come potenziali mediatori della propagazione della malattia in diverse patologie da accumulo lisosomiale. Abbiamo ipotizzato che le EV rilasciate dalle cellule dei pazienti con AFD trasportino mediatori tossici, contribuendo alla diffusione sistemica dei meccanismi patogenetici. Obiettivo. Valutare gli effetti delle EV di pazienti con AFD sulla funzione di cellule renali, endoteliali e cardiache, analizzando l'autofagia nelle cellule renali, la produzione di ossido nitrico nelle cellule endoteliali e il metabolismo energetico nei cardiomiociti. Metodi. Le EV sono state isolate da urine e plasma di 7 controlli sani (3 uomini, 4 donne) e 11 pazienti adulti con AFD (4 uomini, 7 donne). Cellule renali umane (HEK293), endoteliali (HUVEC) e cardiomiociti HL-1 sono stati incubati per 24, 48 e 72 ore con uguali quantità di EV. Nelle HEK293 sono stati valutati l'accumulo di Gb3 e i marcatori dell'autofagia (Beclin-1, rapporto LC3-II/LC3-I e p62). Nelle HUVEC è stata misurata l'attività della eNOS mediante saggio colorimetrico. Nei cardiomiociti HL-1 sono stati valutati consumo di ossigeno (OCR) e acidificazione extracellulare (ECAR) mediante analizzatore Seahorse XFe24. Risultati. Dopo 24 ore di incubazione con EV urinarie di pazienti AFD, le HEK293 mostravano un significativo accumulo di Gb3. L'espressione di Beclin-1 risultava ridotta a 24 e 72 ore, associata a un aumento di Bcl-2, inibitore di Beclin-1. Dopo 72 ore si osservava inoltre un incremento del rapporto LC3-II/LC3-I e di p62, indicativo di alterazione del flusso autofagico. Nelle HUVEC, le EV plasmatiche dei pazienti determinavano una significativa riduzione dell'attività della eNOS rispetto ai controlli. Nei cardiomiociti HL-1, le EV dei pazienti riducevano la respirazione mitocondriale massimale. Conclusioni. Le EV circolanti dei pazienti con AFD modulano la funzione di cellule renali, endoteliali e cardiache, sostenendo il loro possibile ruolo di mediatori attivi del coinvolgimento multisistemico della malattia.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 27 - Dalla trascrittomica al drug repurposing: Identificazione di nuovi bersagli terapeutici nella Mucopolisaccaridosi di tipo IVA (MPSIVA)

Carla Damiano[1], Antonietta Tarallo[2], Federica Feo[4], Rodolfo Tonin[4], Rossella De Cegli[3], Antonia Assunto[2], Anna Valanzano[2], Elena Polishchuk[3], Roman Polishchuk[3], Nadia Minopoli[3], Maria Rosaria Tuzzi[2], Simona Fecarotta[2], Amelia Morrone[4], Giancarlo Parenti[2]

1 AORN Santobono Pausilipon, Napoli, **2** Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli, **3** Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, **4** Laboratorio di Genetica Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Medica, AOU Meyer IRCCS, Firenze , **5** Dipartimento NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze, Firenze

---

Introduzione La mucopolisaccaridosi di tipo IVA (MPS IVA) è una malattia da accumulo lisosomiale causata dal deficit dell'enzima N-acetilgalattosamina-6-solfato solfatasi, che determina l'accumulo di glicosaminoglicani e una compromissione del tessuto osteocartilagineo. Sebbene la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) sia disponibile per il trattamento della malattia, il suo effetto sulle manifestazioni scheletriche risulta limitato. Ciò suggerisce che alterazioni cellulari secondarie all'accumulo lisosomiale possano contribuire alla patogenesi della malattia e rappresentare nuovi bersagli terapeutici complementari all'ERT.

Metodi Fibroblasti, cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) e cellule progenitrici mesenchimali (MPC) derivate da pazienti MPS IVA sono stati analizzati mediante RNA-seq. Lo stress ossidativo è stato valutato mediante quantificazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e perossidazione lipidica, mentre le alterazioni ultrastrutturali mediante microscopia elettronica a trasmissione. Potenziali strategie terapeutiche sono state identificate mediante approcci di drug repurposing basati sui profili trascrittomici.

Risultati L'analisi trascrittomica dei fibroblasti ha identificato 2584 geni differenzialmente espressi, evidenziando alterazioni di pathway coinvolti nell'organizzazione della matrice extracellulare, nell'adesione cellulare e nella regolazione del citoscheletro. Per approfondire tali alterazioni in modelli maggiormente rilevanti per il coinvolgimento scheletrico della malattia, sono state analizzate iPSC e MPC. L'RNA-seq ha identificato rispettivamente 1104 e 4108 geni differenzialmente espressi, confermando il coinvolgimento di pathway comuni nei diversi modelli cellulari studiati. Sono state investigate anche alterazioni funzionali; le cellule MPS IVA mostravano un aumento della produzione di ROS e della perossidazione lipidica, mentre l'analisi ultrastrutturale evidenziava alterazioni morfologiche dei mitocondri. Infine, l'analisi di drug repurposing ha identificato molecole potenzialmente in grado di modulare questi pathway alterati, supportando il possibile coinvolgimento di tali meccanismi nella patogenesi della malattia.
Conclusione Nella MPS IVA, l'accumulo lisosomiale è associato ad alterazioni della matrice extracellulare, dell'omeostasi cellulare e della funzione mitocondriale. L'identificazione di molecole che modulano i pathway alterati suggerisce strategie terapeutiche complementari all'ERT.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 41 - Riscontro incidentale di aciduria 2-aminoadipica 2-ossoadipica in soggetto con deficit di 2-metilbutirril-CoA deidrogenasi rilevato allo screening neonatale (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Laura Cappelletti[1], Simona Lucchi[1], Diana Postorivo[1], Andrea Meta[1], Elisa Pratiffi[1], Rosa Lo Mele[1], Carola Sanguinazzi[1], Sabrina Fede[1], Sestina Spanò[1], Cristina Montrasio[1], Cristina Cereda[1]

1 SC Screening Neonatale, Genomica Funzionale e Malattie Rare; ASST-Fatebenefratelli-Sacco; Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano

---

Introduzione: Il Deficit di 2-metilbutirril-CoA deidrogenasi (2MBG, OMIM #610006) è un'aciduria organica legata al metabolismo dell'isoleucina, dovuta a varianti bialleliche nel gene *ACADSB* (HGNC ID: 91). Il difetto enzimatico provoca escrezione urinaria di 2-metilbutirrilglicina e aumento di C5. L'aciduria 2-aminoadipica 2-ossoadipica (AAKAD, OMIM #204750) è un difetto del metabolismo di lisina, triptofano e idrossilisina, dovuta a varianti bialleliche nel gene *DHTKD1* (HGNC ID: 23537), che si manifesta con l'accumulo degli acidi 2-aminoadipico, 2-chetoadipico e 2-idrossiadipico. 2MBG è compresa nel pannello

dello screening neonatale esteso (SNE), mentre AAKAD non è inclusa. Riportiamo il caso di un neonato selezionato allo SNE per 2MBG, risultato poi affetto anche da AAKAD. **Metodi:** Il percorso di SNE per i nati in Lombardia prevede un'analisi di primo livello in FIA-MS/MS e un secondo livello (2TT) in UHPLC-MS/MS per valori alterati di C5. In caso di riscontro di 2-metilbutirrilcarnitina al 2TT, viene richiesto un DBS di controllo e un campione di urine per l'analisi degli acidi organici con Gascromatografia-Spettrometria di massa. In presenza di 2-metilbutirrilglicina, il neonato è indirizzato al Centro Clinico di Riferimento (CCR). Dall'ottobre 2024 i neonati inviati al CCR sono sottoposti al sequenziamento dell'esoma (ES), limitato a un pannello in-silico di 112 geni associati alle patologie SNE. Il DNA viene estratto dallo stesso DBS utilizzato per i test biochimici. **Risultati:** Sul primo DBS la C5 era pari a 0,32 µM (cut-off: 0,29 µM) e il 2TT rilevava 2-metilbutirrilcarnitina. Il valore di C5 è salito a 0,43 µM sul secondo DBS e le urine hanno evidenziato presenza di 2-metilbutirrilglicina. Alla conferma genetica il soggetto è risultato omozigote per la VUS c.1186A>G (p.Lys396Glu) nel gene ACADSB. A 4 anni è stata rilevata escrezione degli ac. 2-chetoadipico e 2OH-adipico nelle urine, facendo sospettare una AAKAD. L'ES ha confermato il difetto biochimico, attraverso l'identificazione in DHTKD1 di una nota variante missense in omozigosi: c.2185G>A (p.Gly729Arg) (rs117225135), riportata in ClinVar come patogenetica e descritta in associazione al fenotipo in questione. **Conclusioni:** Sebbene spesso non si associ ad AAKAD un fenotipo clinico specifico, questa patologia può essere tuttavia caratterizzata da ipotonia, epilessia e disabilità intellettiva. Uno screening genetico eseguito alla nascita avrebbe potuto rilevare entrambe le patologie.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 44 - Identificazione di nuove molecole chaperoniche come primo passo verso una possibile terapia nelle forme mild di MPS I. (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Giuseppe Bonapace[1], Maria Giovanna E Papadopoulos[2], Lorenzo Taglietti[3], Barbara La Ferla[3], Michele Pitaro[4], Rosanna Rizzi[2], Giuseppe Felice Mangiatordi[2], Maria Teresa Moricca[1], Daniela Concolino[1]

1 Department of Health Sciences, University Magna Graecia, Viale Europa, 80100 Catanzaro, Italy , **2** Institute of Crystallography,CNR Via Amendola 122/o, 70126 Bari, Italy; , **3** Department of Earth and Environmental Sciences, Bicocca University, Piazza della Scienza 1, 20126 Milan, Italy; , **4** Department of Earth and Environmental Sciences, Bicocca University, Piazza della Scienza 1, 20126 Milan, Italy;

Introduzione La mucopolisaccaridosi di tipo I è una malattia da accumulo lisosomiale dovuta a mutazioni nel gene IDUA, che determina la riduzione o la scomparsa dell'attività dell'enzima alfa-L-iduronidase con conseguente accumulo lisosomiale di glicosamminoglicani . Nella popolazione italiana le mutazioni più frequenti sono la c.1469T>C (pL490P) e la c.1598C>G (p. P533R). Obiettivo del nostro lavoro è stato quello di individuare e testare nuove classi di chaperones farmacologici in grado di migliorare la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti portatori delle mutazioni p.L490P e p.P533R **Metodi** Nuovi composti analoghi di substrato sono stati sintetizzati e purificati. In base ai dati in silico di docking e di MD relativi all'interazione con il sito attivo e agli effetti di stabilizzazione strutturale dell'enzima mutato, tre composti (Lot_A46, Lot_A75 e Lot_95) sono stati selezionati e avviati ai test di valutazione della tossicità, del recupero di attività biologica, degli effetti sui processi di maturazione e di trasferimento al lisosoma e dei parametri di EC50 e di inibizione competitiva **Risultati** I composti testati non mostravano effetti di citotossicità specifica. Nessuno dei composti scelti era efficace sulla mutazione p.L490P. Due composti (Lot_A 46 e Lot_95) producevano un significativo recupero degli effetti strutturali e biologici nei modelli che esprimevano la mutazione p.P533R con un incremento di attività biologica pari al 50% dei controlli non trattati e associato ad un aumento di stabilità strutturale e di trasporto al lisosoma Dei due farmaci solo il Lot_95 mostrava le migliori caratteristiche cinetiche di interazione e affinità di legame con il sito attivo dell'enzima mutato in grado di garantirne un possibile uso in terapia **Conclusioni** Attraverso l'uso sinergico di strategie di sintesi mirata e di valutazione in silico e in vivo è possibile costruire e scrinare rapidamente librerie di piccole dimensioni, individuando potenziali molecole in grado di mitigare in modo significativo gli effetti delle mutazioni più frequentemente associate alla MPSI da utilizzare sia come nuovi trattamenti terapeutici che come stabilizzatori dell'enzima ricombinante utilizzato in terapia enzimatica sostitutiva

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 70 - Profilo amminoacidico plasmatico e stress ossidativo nel disturbo dello spettro autistico: analisi biochimica in una coorte pediatrica

MARIA PITRONE[1], VINCENZO BELLAVIA[1], ORNELLA GASPARRO[1], ILDEGARDA CAMPISI[1], LETIZIA COCCIADIFERRO[1], GIUSEPPINA CALAGNA[1], TOMMASO SILVANO ARONICA[1]

1 Dipartimento di diagnostica avanzata-U.O.C. Patologia Clinica Lab CSNE, Ospedale pediatrico G. Di Cristina, Palermo, Italia

---

Introduzione: Il disturbo dello spettro autistico (ASD) comprende condizioni neuroevolutive identificate da stereotipie comportamentali e compromissioni relazionali. Sebbene la diagnosi si basa su scale osservazionali, la ricerca punta a biomarker fenotipici per mappare i network patogenetici sottostanti. Tra i meccanismi molecolari emergono il deficit mitocondriale, lo stress ossidativo e la disfunzione dell'asse intestino-fegato associata a iperammoniemia subclinica. Lo studio degli amminoacidi circolanti rappresenta una finestra metabolica cruciale per valutare l'equilibrio redox e l'efficienza della clearance tossica. **Obiettivi**: Delineare l'assetto amminoacidico plasmatico in una micro-coorte di pazienti pediatrici con ASD per intercettare pattern metabolici indicativi di danno da radicali liberi e deplezione delle riserve antiossidanti endogene. **Materiali e Metodi**: È stato valutato l'amminoacidogramma plasmatico di 20 soggetti pediatrici con ASD e di 20 controlli neurotipici omogenei per sesso ed età, dal marzo 2024 a dicembre 2025. Il prelievo ematico è stato eseguito dopo digiuno standardizzato. Le analisi biochimiche sono state condotte tramite l'analizzatore automatico Biochrom30. L'indagine si è focalizzata sulle concentrazioni degli amminoacidi eccitatori e sulle molecole solforate afferenti alla via della transulfurazione e alla sintesi del glutatione. **Risultati**: Il profilo biochimico dei soggetti ASD ha rivelato scostamenti significativi rispetto ai controlli. Si è osservata una riduzione della metionina e cisteina ($p<0.05$), compatibile con un esaurimento funzionale o una deviazione selettiva della transulfurazione indotta dall'insulto radicalico. Coerentemente, si è rilevata un aumento della taurina e un incremento significativo della glutammina plasmatica ($p<0.05$). Quest'ultimo dato riflette un'attivazione compensatoria dei meccanismi astrocitari di fissazione dell'ammoniaca libera (NH_3), delineando un quadro in cui coesistono stress ossidativo e rischio di eccitotossicità neuronale. **Conclusioni**: La determinazione degli amminoacidi plasmatici si dimostra un approccio biochimico sensibile per esplorare l'omeostasi metabolica e redox nell'ASD. La carenza di precursori tiolici come la cisteina avvalora l'ipotesi di una ridotta sintesi di glutatione. La mappatura di tali disordini biochimici offre un valido razionale per la stratificazione biologica dei pazienti e per lo sviluppo di futuri interventi terapeutici e nutraceutici personalizzati

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 84 - Deficit genetici dei neurotrasmettitori monoaminergici: impatto sul sistema noradrenergico

Francesca Nardecchia[1], Agnese De Giorgi[1], Silvia Santagata[2], Giacomina Ricciardi[1], Manuela Tolve[2], Mario Mastrangelo[3], Antonio Angeloni[4], Francesco Pisani[1], Ferdinando Nicoletti[5], Vincenzo Leuzzi[1]

1 Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Italia, **2** Unità di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I di Roma, Italia, **3** Dipartimento di Salute della Donna, del Bambino e di Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma, Italia, **4** Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Italia, **5** Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Sapienza Università di Roma, Italia

---

Introduzione: I difetti primari della sintesi dei neurotrasmettitori monoaminergici costituiscono un gruppo di malattie ereditarie caratterizzate da compromissione neuroevolutiva, disturbi del movimento e disfunzione autonomica. Mentre le manifestazioni neuroevolutive e motorie della carenza dopaminergica sono ben caratterizzate, il coinvolgimento autonomico e la disfunzione noradrenergica risultano meno definiti, ad eccezione di alcune condizioni quali il deficit di AADC e di tirosina idrossilasi. Nel liquido cerebrospinale (LCS), l'acido omovanillico (HVA) e il 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG) rappresentano marcatori indiretti del metabolismo dopaminergico e noradrenergico. Poiché dopamina e noradrenalina svolgono funzioni biologiche distinte, abbiamo confrontato l'entità del deficit delle fasi biosintetiche a monte sui due diversi sistemi attraverso il dosaggio dei loro metaboliti.

Metodi: Sono stati analizzati i livelli liquorali di HVA e MHPG in 21 pazienti con difetti geneticamente confermati della sintesi dei neurotrasmettitori monoaminergici (GCH1, PTS, SR, QDPR, TH e DDC), eseguiti presso il Laboratorio di Medicina Sperimentale del Policlinico Umberto I di Roma, e confrontati con quelli di 62 controlli appaiati per età. Come indicatore del coinvolgimento relativo delle vie dopaminergiche e noradrenergiche è stato calcolato il rapporto HVA/MHPG.

Risultati: L'analisi quantitativa ha evidenziato un rapporto HVA/MHPG significativamente inferiore nei pazienti rispetto ai controlli (4,58 ± 4,20 *vs* 7,19 ± 4,00; p = 0,0034). Tale dato indica una riduzione relativamente maggiore dell'HVA rispetto all'MHPG e suggerisce una conservazione relativa del metabolismo noradrenergico nonostante la comune via biosintetica.

Conclusioni: I risultati evidenziano una differente vulnerabilità dei sistemi monoaminergici nei difetti primari della sintesi dei neurotrasmettitori, con prevalente compromissione dopaminergica e relativo risparmio della via noradrenergica. Questo pattern suggerisce l'esistenza di meccanismi compensatori o di una maggiore resilienza funzionale del sistema noradrenergico, in grado di preservare l'omeostasi della noradrenalina nonostante il deficit di dopamina. Ulteriori studi sono necessari per chiarire i meccanismi biologici alla base di tale dissociazione.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 89 - Un nuovo chaperone farmacologico per la Mucopolisaccaridosi IIIB (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Mariangela Ciampa[1], Melania Scarcella[2], Federica Rossin[1], Serenella Anzilotti[3], Giuseppe Pignataro[4], Anna Esposito[5], Annalisa Guaragna[5], Luigi Michele Pavone[2], Valeria De Pasquale[1]

1 Università di Napoli Federico II, Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Napoli, Italia, **2** Università di Napoli Federico II, Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Napoli, Italia, **3** Università San Raffaele, Dipartimento di Promozione delle Scienze Umane e della Qualità della Vita, Roma, Italia, **4** Università di Napoli Federico II, Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Napoli, Italia, **5** Università di Napoli Federico II, Dipartimento di Scienze Chimiche, Napoli, Italia

---

Introduzione. La Mucopolisaccaridosi IIIB (MPS IIIB) è una malattia neurometabolica causata dal deficit dell'enzima lisosomiale α-N-acetilglucosaminidasi (NAGLU) deputato al catabolismo dell'eparano solfato (HS). Il fenotipo clinico di pazienti affetti da MPS IIIB è caratterizzato da una progressiva neurodegenerazione e da un grave declino cognitivo che inizia a due anni di vita. Poiché ad oggi non esistono terapie approvate per la MPS IIIB, il nostro laboratorio di ricerca ha di recente sviluppato una nuova molecola, l'imminozucchero L-NBDNJ, con azione di chaperone farmacologico per l'enzima NAGLU, capace di correggere le disfunzioni lisosomiali in modelli *in vitro* di MPS IIIB e di revertire i difetti comportamentali e cognitivi nel topo Naglu$^{-/-}$.

Metodi. Per definire il meccanismo d'azione di L-NBDNJ, sono stati valutati gli effetti dell'imminozucchero sulla stabilità e sull'attività della proteina NAGLU. A tale scopo, fibroblasti di MPS IIIB con diverse varianti di NAGLU sono stati trattati con L-NBDNJ da solo o in combinazione con l'enzima ricombinante (rhNAGLU) e sono stati valutati i livelli proteici e l'attività enzimatica di NAGLU mediante western blotting e saggi fluorimetrici. Successivamente, per valutare l'efficacia terapeutica dell'imminozucchero *in vivo*, topi Naglu$^{-/-}$ sono stati trattati con L-NBDNJ per sei mesi dal secondo mese di vita e sono stati eseguiti test comportamentali per le funzioni cognitive e motorie, insieme ad analisi biochimiche e istopatologiche su corteccia e ippocampo.

Risultati. I risultati ottenuti dimostrano che l'imminozucchero L-NBDNJ stabilizza la proteina NAGLU e aumenta la sua attività enzimatica, sia nella forma mutata endogena sia nella forma ricombinante rhNAGLU, agendo come chaperone allosterico per NAGLU. In combinazione con rhNAGLU, l'imminozucchero potenzia l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva *in vitro*. *In vivo*, il trattamento di topi Naglu$^{-/-}$ con L-

NBDNJ migliora le funzioni cognitive e motorie, riduce l'accumulo di HS e i difetti lisosomiali, ripristina il flusso autofagico e diminuisce la neuroinfiammazione a livello corticale e ippocampale dei topi Naglu$^{-/-}$.

Discussione. Questi risultati posizionano l'imminozucchero L-NBDNJ come un modulatore multifunzionale dell'enzima NAGLU, agendo all'interfaccia tra proteostasi, funzione lisosomiale e autofagica, e supportando lo sviluppo di strategie terapeutiche integrate per le malattie lisosomiali.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 91 - Iperaccumulo secondario di ganglioside GM1 in modelli cellulari di pazienti affetti da malattia di Gaucher

Rodolfo Tonin[1], Federica Feo[1], Marina Rinaldi[1], Francesca Clemente[2], Costanza Ceni[3], Silvia Falliano[1], Francesca Cardona[2], Martino Calamai[3], Renzo Guerrini[1], Amelia Morrone[1]

1 Laboratorio di Genetica Molecolare delle malattie neurometaboliche, Dip. di Neuroscienze e Genetica Umana, AOU Meyer IRCCS; Dipartimento di NEUROFARBA, Università degli studi di Firenze, Firenze, **2** Dipartimento di Chimica "U. Schiff" (DICUS), Universita di Firenze, Sesto Fiorentino, Italia, **3** Laboratory for Non-linear Spectroscopy (LENS), Universita di Firenze, Firenze

---

Introduzione: La malattia di Gaucher (GD) è una rara patologia genetica del metabolismo causata da mutazioni nel gene *GBA1*, che determinano un deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi (GCase) e il conseguente accumulo cellulare di glucosilceramide (GlcCer). Mentre la ricerca si concentra prevalentemente sull'accumulo primario di GlcCer, il ruolo dei materiali di accumulo secondari e il loro intreccio patologico rimangono ancora poco compresi, in particolare nelle forme neuronopatiche della malattia. Metodi: Utilizzando un approccio innovativo basato sulla citometria a flusso e sulla marcatura fluorescente, abbiamo monitorato le variazioni dei materiali di accumulo direttamente in fibroblasti e cellule progenitrici neurali (NPC) derivati da pazienti affetti da GD che presentavano i genotipi Asn409Ser/RecNciI e Leu483Pro in omozigosi, confrontandoli con linee cellulari wild-type. Risultati: Nella linea cellulare Leu483Pro (fibroblasti e NPC), abbiamo riscontrato l'accumulo primario di GlcCer associato a un considerevole incremento secondario del deposito di ganglioside GM1, comparabile a quelli osservato nella gangliosidosi GM1. Abbiamo successivamente testato la capacità di un imminozucchero triidrossipiperidinico trivalente (CV82), precedentemente descritto come chaperone farmacologico per GCase, di ridurre tali substrati di accumulo in fibroblasti e NPC. Il trattamento con CV82 ha indotto una riduzione significativa dell'accumulo di GM1 esclusivamente nelle linee cellulari Leu483Pro, senza influenzare in modo significativo i livelli di GlcCer. E' interessante notare che il composto CV82 non ha mostrato un'azione diretta sulla β-galattosidasi (l'enzima responsabile del catabolismo di GM1), suggerendo che la diminuzione di GM1 sia verosimilmente correlata a meccanismi a valle ancora ignoti, successivi all'azione primaria di CV82 su GCase. Conclusioni: Il monitoraggio dei materiali di accumulo secondari, come il ganglioside GM1 e l'α-sinucleina, nei fibroblasti e nelle NPC può rappresentare un passaggio chiave per comprendere più a fondo i pathway alla base della gravità della GD neuronopatica. Tali evidenze sottolineano l'importanza di sviluppare strategie terapeutiche in grado di ridurre l'accumulo sia dei substrati primari che di quelli secondari. Ringraziamenti: AMMeC-ONLUS.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 99 - Identificazione di microRNA circolanti come potenziali biomarcatori nella fenilchetonuria (PKU)

Carla Damiano[1], Antonietta Tarallo[2], Iris Scala[4], Antonia Assunto[2], Anna Valanzano[3], Maria Rosaria Tuzzi[2], Simona Fecarotta[2], Peppino Mirabelli[1], Maria Teresa Carbone[1], Pietro Strisciuglio[2], Giancarlo Parenti[2]

1 UOS Laboratori di Ricerca e Biobanca, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, **2** Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli, **3** Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, **4** Dipartimento Materno-Infantile, Azienda

Ospedaliera ‘’Federico II’’, Napoli

Introduzione La fenilchetonuria (PKU) è una malattia metabolica ereditaria causata dal deficit della fenilalanina idrossilasi. Nonostante la disponibilità di trattamenti efficaci, basati principalmente sulla restrizione dietetica della fenilalanina, alcuni pazienti possono presentare alterazioni neurologiche e neurocognitive. Poiché gli attuali parametri biochimici non riflettono sempre il coinvolgimento neurologico della malattia, è necessario identificare nuovi biomarcatori per il monitoraggio clinico dei pazienti. I microRNA (miRNA) circolanti rappresentano candidati particolarmente interessanti grazie alla loro stabilità nei fluidi biologici, alla natura minimamente invasiva del campionamento e alla possibilità di essere analizzati con metodiche semplici e poco costose.

Metodi Campioni di plasma ottenuti da una piccola coorte di pazienti affetti da PKU (n=9) sono stati analizzati per valutare l’espressione di miRNA coinvolti in processi associati alla fisiopatologia della malattia mediante real-time PCR. I pazienti sono stati stratificati in base al controllo metabolico. Le relazioni tra miRNA e geni target sono state investigate mediante analisi bioinformatiche di rete.

Risultati L’analisi ha evidenziato alterazioni nell’espressione di diversi miRNA coinvolti nella regolazione dello stress ossidativo, della funzione mitocondriale e dei processi neuronali, tra cui miR-181a-5p, miR-144-5p, miR-29a-3p e miR-128-3p. Inoltre, sono state osservate differenze nell’espressione di specifici miRNA tra pazienti con buon controllo metabolico e soggetti con scarsa aderenza alla terapia dietetica. Al fine di comprendere il potenziale impatto biologico di tali alterazioni, sono stati identificati i geni target dei miRNA differenzialmente espressi. L’analisi ha evidenziato network molecolari coinvolti nella regolazione del metabolismo cellulare, della risposta allo stress e della funzione neuronale, comprendenti geni quali SIRT1, PTEN e CPEB4.

Conclusione I risultati ottenuti aprono la strada all’identificazione di miRNA potenzialmente coinvolti nei meccanismi patogenetici della PKU. Studi futuri saranno finalizzati alla validazione di tali candidati e all’identificazione di ulteriori biomarcatori mediante approcci multi-omici integrati, con l’obiettivo di migliorare il monitoraggio della malattia e supportare strategie di medicina personalizzata. L’analisi dei network molecolari associati ai miRNA potrà contribuire a una migliore comprensione della PKU.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 102 - Oltre lo screening neonatale esteso: ruolo dell’aciduria 3-metilglutaconica persistente nella diagnosi di sindrome MEGDEL (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

vincenzo bellavia[1], maria pitrone[1], marina caserta[2], cinzia castana[2], tommaso silvano aronica[1]

1 Dipartimento di Diagnostica avanzata U.O. Patologia clinica pediatrica, P.O. "G. di Cristina”, Palermo, Italia, **2** U.O.C. Malattie Metaboliche, Centro di Riferimento Regionale SNE, P.O. Di Cristina, Palermo, Italia

---

INTRODUZIONE: La sindrome MEGDEL è una rara malattia mitocondriale autosomica recessiva causata da varianti patogenetiche del gene SERAC1, generalmente non identificata dagli attuali programmi di screening neonatale esteso (SNE). In presenza di quadri clinici complessi ad esordio precoce e non specifici, l’analisi degli acidi organici urinari rappresenta un’indagine di secondo livello fondamentale, poiché il valore diagnostico deriva principalmente dal riconoscimento di pattern metabolici caratteristici e dalla loro evoluzione nel tempo.

METODI: È stato analizzato il percorso diagnostico di una neonata con SNE negativo mediante analisi qualitativa/ semiquantitativa degli acidi organici urinari in gascromatografia-spettrometria di massa (GC-MS), monitoraggio seriato dei parametri biochimici e successiva conferma molecolare mediante sequenziamento Next-Generation Sequencing (NGS).

RISULTATI: La paziente, nata a termine (401 settimane, SGA, peso alla nascita 2446 g), ha presentato nelle prime ore di vita difficoltà di alimentazione, vomito, acidosi metabolica severa, ipoglicemia e apnee. Nonostante la negatività dello SNE, il primo profilo degli acidi organici urinari mediante GC-MS mostrava

un incremento di acido adipico, suberico, piruvico e lattico, con lieve presenza di acido 3- metilglutaconico. Nei controlli successivi si osservava la persistenza dell'aciduria 3-metilglutaconica associata alla comparsa di acido 3-metilglutarico, delineando un pattern compatibile con un'alterazione del metabolismo mitocondriale. Il follow-up biochimico evidenziava inoltre colestasi persistente con ipertransaminasemia, aumento della Gamma-GT e della bilirubina, coagulopatia e coinvolgimento endocrino caratterizzato da incremento di ACTH e TSH. L'analisi genetica identificava in omozigosi la variante patogenetica c.1822_182810delinsACCAACAGG nel gene SERAC1, confermando la diagnosi di sindrome MEGDEL.

DISCUSSIONE: Il caso evidenzia come un risultato negativo allo SNE non escluda la presenza di una malattia metabolica ereditaria. L'analisi degli acidi organici urinari mantiene un ruolo diagnostico strategico: anche un incremento inizialmente modesto dell'acido 3-metilglutaconico può rappresentare un segnale rilevante se interpretato nel contesto clinico e confermato dalla persistenza nel tempo. L'integrazione tra clinica, laboratorio e genetica ha consentito di orientare precocemente la diagnosi e avviare il percorso assistenziale multidisciplinare.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 104 - Implementazione di un approccio molecolare di secondo livello nello screening neonatale per il deficit di biotinidasi, la galattosemia e l'acidemia isovalerica (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Rossella Ferrante[1], Francesca D'Angelo[3], Claudia Palmarini[2], Damiana Pieragostino[4], Claudia Rossi[5], Vincenzo De Laurenzi[4], Ines Bucci[6], Carlo Dionisi Vici[7], Maurizio Aricò[8], Valentina Gatta[2], Liborio Stuppia[2]

1 [1] Unità di Genetica Molecolare, Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti, Italia, **2** Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Scuola di Medicina e Scienze della Salute, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti, Italia, **3** Dipartimento di Bioscienze e Tecnologie per l'Alimentazione, l'Agricoltura e l'Ambiente, Università di Teramo, Teramo, Italia, **4** Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Italia, **5** Dipartimento di Scienze, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti, Italia, **6** Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti, Italia, **7** Divisione di Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **8** Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi Aldo Moro di Bari, Bari, Italia

---

Introduzione: Lo screening neonatale (NBS) rappresenta uno strumento essenziale per la diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie; tuttavia, i test biochimici di primo livello possono produrre risultati falsi positivi o borderline. L'impiego di un test molecolare di secondo livello può migliorare l'accuratezza diagnostica e favorire un intervento terapeutico tempestivo.

Obiettivo:Valutare l'utilità clinica dell'analisi molecolare di secondo livello nei neonati con screening positivo o borderline per deficit di biotinidasi, galattosemia e acidemia isovalerica (IVA). Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i neonati con screening positivo o borderline mediante sequenziamento mirato dei geni BTD, GALT e IVD, integrando i risultati biochimici, enzimatici e molecolari.

Risultati: Nel gruppo con sospetto deficit di biotinidasi, l'analisi molecolare ha consentito di distinguere portatori sani, pazienti con deficit parziale e falsi positivi. In particolare, due soggetti portatori della variante BTD c.1270G>C hanno mostrato un quadro compatibile con deficit parziale, un paziente eterozigote composto è risultato affetto da probabile deficit parziale, mentre un caso borderline con genotipo wild-type è stato classificato come falso positivo. Nel gruppo con sospetta galattosemia, il test molecolare ha distinto i casi di reale deficit enzimatico dalle varianti Duarte e dai falsi positivi. Per l'IVA, nessun paziente è risultato affetto; un solo soggetto è risultato portatore eterozigote di una variante a significato clinico incerto (VUS) nel gene IVD.

Conclusioni: L'analisi molecolare di secondo livello ha migliorato l'interpretazione dei risultati biochimici, ridotto il numero di falsi positivi e accelerato la conferma diagnostica. L'integrazione di questo approccio nel percorso di screening neonatale rappresenta una strategia efficace per incrementarne la specificità e ottimizzare la gestione clinica dei pazienti, consentendo, in particolare nel deficit di biotinidasi, l'avvio precoce di una terapia in grado di prevenire le manifestazioni cliniche.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 105 - Caratterizzazione del profilo proteomico di fibroblasti nella leucodistrofia metacromatica

Marica Cozzolino[1], Roberta Fedele[1], Marianna Caterino[2], Vittoria Allegretti[1], Michele Costanzo[2], Irene Cipollone[3], Kevin Roger[3], Ida Chiara Guerrera[3], Margherita Ruoppolo[2]

1 CEINGE – Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore s.c.a.r.l., Napoli 80145, Italia , **2** Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli 80131, Italia, **3** Proteomics platform Necker, Université Paris Cité - Structure Fédérative de Recherche Necker, INSERM US24/CNRS UAR3633, Parigi 75015, Francia

Introduzione
La leucodistrofia metacromatica (MLD) è una rara malattia autosomica recessiva da accumulo lisosomiale, causata da varianti patogenetiche del gene ARSA, che determinano il deficit dell'enzima arilsulfatasi A, responsabile della degradazione dei solfatidi. Il loro accumulo nel sistema nervoso centrale e periferico provoca demielinizzazione progressiva e neurodegenerazione. Sebbene la terapia genica ex vivo nelle fasi presintomatiche abbia modificato la storia naturale della malattia, i meccanismi molecolari alla base della progressione restano parzialmente chiariti. In questo contesto, l'approccio proteomico rappresenta uno strumento promettente per identificare le alterazioni molecolari associate alla carenza di ARSA, caratterizzare nuovi pathway patogenetici e contribuire all'identificazione di biomarcatori della progressione della malattia.
Metodi
L'analisi del proteoma è stata eseguita con un approccio analitico comparativo label-free in modalità DIA (Data-Independent Acquisition), impiegando linee di fibroblasti dermici primari isolati da quattro pazienti MLD. Il workflow sperimentale ha previsto una separazione cromatografica mediante Evosep One, seguita da spettrometria di massa tandem ad alta risoluzione basata sulla mobilità ionica (timsTOF-HT MS). I dataset sono stati analizzati con DIA-NN v2.5.1 e Mass Dynamics.
Risultati
Sono state identificate e quantificate oltre 9.000 proteine in tutti i campioni (CV<20%), ottenendo 400 proteine lisosomiali, corrispondenti ad una copertura del proteoma lisosomiale del 70% (GO CC "Lysosome"). L'analisi PCA ha mostrato una netta segregazione tra pazienti e controlli, evidenziando comunque un'eterogeneità inter-individuale tra i pazienti MLD. L'analisi di espressione differenziale ha confermato la riduzione di ARSA nei campioni patologici, in linea con il difetto enzimatico. Sono state inoltre rilevate alterazioni significative nei pathway molecolari correlati all'organizzazione del citoscheletro, all'adesione cellulare e all'interazione con la matrice extracellulare.
Conclusioni
L'analisi proteomica ha definito un profilo molecolare distintivo nei fibroblasti MLD, confermando il deficit di ARSA e individuando alterazioni nei pathway coinvolti nel mantenimento dell'architettura cellulare. I risultati indicano che la carenza enzimatica determina un rimodellamento proteomico che si estende oltre il compartimento lisosomiale, coinvolgendo processi potenzialmente rilevanti per la patogenesi della malattia.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 107 - Deficit completo di MCADD identificato da screening neonatale esteso: correlazione genotipo-fenotipo ed evoluzione clinico-metabolica a 16 mesi di vita. (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

vincenzo bellavia[1], maria pitrone[1], marina caserta[2], Ildegarda campisi[1], tommaso silvano aronica[1]

1 Department of Advanced Diagnostics – Pediatric Clinical Pathology Unit, CSNE Laboratory, G. Di Cristina Pediatric Hospital, Palermo, Italy, **2** Department of Metabolic Disorders – Regional Reference Center SNE, G. Di Cristina Pediatric Hospital, Palermo, Italy

Introduzione: Il deficit di acil-CoA deidrogenasi delle catene medie (MCADD) è il difetto congenito della beta-ossidazione degli acidi grassi più frequente, a trasmissione autosomica recessiva. Se non diagnosticato precocemente, espone al rischio di crisi ipoglicemiche ipochetotiche severe, coma e sequele neurologiche irreversibili. L'introduzione dello Screening Neonatale Esteso ha radicalmente modificato la storia naturale della patologia, permettendo la presa in carico precoce e preventiva.

Metodi: Viene descritto il follow-up integrato clinico, biochimico e funzionale di una paziente individuata mediante SNE. Il sospetto biochimico iniziale è stato approfondito tramite il dosaggio plasmatico delle acilcarnitine (tandem mass spectrometry) e il profilo degli acidi organici urinari (GC-MS). La conferma diagnostica è stata ottenuta mediante analisi genetica molecolare con tecnologia Next Generation Sequencing (NGS) mirata a 29 geni della beta-ossidazione e, successivamente, mediante saggio biochimico-funzionale dell'attività enzimatica su linfociti periferici.

Risultati: Lo SNE ha evidenziato un incremento selettivo di esanoil-, octanoil- e decenoilcarnitina, associato a marcata aciduria dicarbossilica e presenza di esanoilglicina e suberilglicina nelle urine. L'analisi molecolare del gene ACADM ha identificato la variante patogenetica comune c.985A>G p.(Lys329Glu) allo stato omozigote, associata in eterozigosi al polimorfismo biochimico benigno c.625G>A p.(Gly209Ser) nel gene ACADS. Il dosaggio enzimatico ha documentato un'attività residua della MCAD pari a 0 mU/mg Prot. (0%). Nonostante l'assenza totale di attività funzionale, la precoce impostazione di un piano preventivo (evitamento del digiuno prolungato, pasto notturno, tolleranza attuale al digiuno di circa 5 ore) e terapia di supporto con L-carnitina ha garantito un outcome eccellente a 16 mesi di vita, con sviluppo psicomotorio e accrescimento perfettamente regolari e assenza di episodi di scompenso.

Discussione: Il caso dimostra che la completa assenza di attività enzimatica residua della MCAD (0%), pur configurando un potenziale fenotipo biochimico severo non preclude un'evoluzione neuroevolutiva e clinica ottimale se la diagnosi avviene in epoca neonatale. Lo SNE, integrato da un rigoroso management metabolico e da un follow-up multidisciplinare personalizzato, si conferma lo strumento fondamentale per azzerare la morbilità e garantire la sicurezza clinica a lungo termine dei pazienti affetti

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 109 - TRPML1 come nuovo bersaglio terapeutico per migliorare l'efficacia della terapia enzimatica nella malattia di Pompe

Antonietta Tarallo[1], Carla Damiano[3], Sandra Strollo[2], Nadia Minopoli[2], Anna Valanzano[2], Antonia Assunto[1], Maria Rosaria Tuzzi[1], Nicola Brunetti-Pierri[2], Andrea Ballabio[2], Giancarlo Parenti[1]

1 Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli, **2** Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, **3** AORN Santobono Pausilipon, Napoli

---

Introduzione

La malattia di Pompe (MP) è una miopatia metabolica progressiva causata dal deficit dell'α-glucosidasi acida (GAA), che determina un accumulo lisosomiale di glicogeno e induce alterazioni secondarie di numerosi pathway cellulari. Sebbene la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) rappresenti attualmente l'unico trattamento disponibile, la sua efficacia rimane limitata anche a causa della compromissione dell'autofagia e del traffico endolisosomiale. Queste alterazioni ostacolano il corretto riciclo del recettore del mannosio-6-fosfato (M6PR), riducendo l'uptake cellulare e la distribuzione intracellulare dell'enzima terapeutico. Per superare tali limitazioni, e migliorare il traffico ai lisosomi, sono stati condotti studi in vitro basati sull'attivazione farmacologica di TRPML1 (Transient Receptor Potential Mucolipin 1), un canale ionico lisosomiale coinvolto nella regolazione dell'autofagia, della biogenesi lisosomiale e del traffico vescicolare. Parallelamente, sono in corso studi in vivo volti a valutarne la l'impiego dell'agonista ML-SA5.

Metodi

Fibroblasti derivati da pazienti con MP sono stati trattati con gli agonisti di TRPML1 WR54-006 e WR7-003 in associazione all'ERT. Gli effetti del trattamento sono stati valutati mediante saggi di attività enzimatica,

Western blot, immunofluorescenza e citofluorimetria, analizzando autofagia, disponibilità e riciclo di M6PR e stress ossidativo. Poiché WR54-006 e WR7-003 non sono idonei all'impiego in vivo, la validazione è stata eseguita nel modello murino di MP mediante trattamento combinato con ML-SA5 ed ERT, valutando attività della GAA e maturazione dell'enzima terapeutico nei tessuti bersaglio.

Risultati

L'attivazione di TRPML1 migliora l'autofagia e il traffico endolisosomiale, favorendo il riciclo di M6PR verso la membrana plasmatica. Il ripristino della disponibilità del recettore aumenta l'uptake, il traffico lisosomiale e la maturazione dell'enzima terapeutico, determinando un significativo incremento dell'attività della GAA e una riduzione dello stress ossidativo nei fibroblasti di pazienti con MP. Nel modello murino, il trattamento con ML-SA5 in associazione all'ERT ha confermato questi effetti, mostrando un aumento dell'attività della GAA e della quota di enzima maturo rispetto alla sola ERT.

Conclusioni

TRPML1 emerge come un promettente bersaglio terapeutico complementare per migliorare il traffico endolisosomiale e potenziare l'efficacia della ERT nella MP.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 111 - Alta prevalenza della forma miopatica del deficit di CPT2 associata alla variante NM_000098:c.338C>T p.(Ser113Leu) in una casistica di pazienti riferiti per rabdomiolisi o iperCKemia ricorrente (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Lorenzo Ferri[1], Silvia Falliano[1], Francesca Marin[1], Silvia Funghini[1], Sabrina Malvagia[1], Michele Sacchini[1], Giusi Scaturro[1], Federica Silvia Ricci[2], Annalisa Sini[3], Matteo Rossi[4], Federico Baronio[5], Giancarlo la Marca[1], Renzo Guerrini[1], Elena Procopio[1], Amelia Morrone[1]

1 Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, AOU Meyer IRCCS, Firenze, **2** Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, **3** Nefrologia e Dialisi, ASL di Nuoro, **4** Medicina Interna 3, Ospedale Santo Stefano di Prato, **5** Unità di Pediatria, IRCCS AOU di Bologna

---

Introduzione: La rabdomiolisi è un evento clinico caratterizzato dal rapido danno e dalla conseguente rottura delle fibre muscolari scheletriche, con il rilascio in circolo di componenti intracellulari potenzialmente tossici quali mioglobina, creatinchinasi (CK) ed elettroliti. Nel contesto del deficit miopatico di carnitina-palmitoil transferasi 2 (CPT2), tale fenomeno rappresenta la principale manifestazione acuta, innescata dall'incapacità del muscolo di produrre energia sufficiente attraverso la beta-ossidazione degli acidi grassi a catena lunga durante periodi di stress metabolico. Fattori trigger possono essere l'esercizio fisico intenso, il digiuno prolungato, la febbre, l'esposizione al freddo e o gli sbalzi termici.

Metodi: NGS targeted-resequencing ad alto coverage degli esoni e dei siti di splicing di 76 geni associati a rabdomiolisi mediante pannello custom e tecnologia di sequenziamento Illumina.

Risultati: In un periodo di attività di dieci anni abbiamo analizzato una coorte eterogenea di 300 pazienti, sia pediatrici sia adulti. Di questi, il 20% aveva manifestato almeno un episodio di rabdomiolisi franca, mentre la restante quota era stata arruolata per riscontro il riscontro di iperCKemia (sia isolata che ricorrente, asintomatica o con segni clinico-strumentali di miosite). Nel 48% dei pazienti abbiamo identificato varianti patogenetiche, probabilmente patogenetiche o VUS potenzialmente correlate al fenotipo. I casi con variante patogenetica nota, quindi con conferma genetica certa, erano 86, di cui 24 con documentati episodi di rabdomiolisi. All'interno di questo gruppo di 86 soggetti con diagnosi molecolare confermata, 10 sono risultati affetti dalla forma miopatica del deficit di CPT2 associata alla variante NM_000098:c.338C>T p.(Ser113Leu), di cui 6 omozigoti e 4 eterozigoti composti. Solo in 3 di questi casi, prima della diagnosi molecolare, era stato analizzato il profilo delle acilcarnitine plasmatiche in corso di ricovero per rabdomiolisi, con riscontro evocativo di deficit di CPT2.

Conclusioni: La forma miopatica del deficit di CPT2, causata da omozigosi o eterozigosi composta per la variante NM_000098:c.338C>T p.(Ser113Leu), rappresenta una causa metabolica frequente di rabdomiolisi, sebbene la patologia nel complesso sia rara. Nei casi con episodi documentati e ricorrenti di mioglobinuria e iperCKemia, è raccomandata una valutazione specialistica metabolica.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 112 - Caratterizzazione di un riarrangiamento esteso di CPS1 tramite Long-Read Sequencing in un paziente ucraino con singola variante nucleotidica

Lorenzo Ferri[1], Silvia Falliano[1], Aurelia Iuliana Timis[1], Flavia Fineschi[1], Elena Parrini[1], Nataliia Olkhovych[2], Nataliia Mytsyk[2], Oksana Barvinska[2], Francesca Marin[1], Renzo Guerrini[1], Davide Mei[1], Amelia Morrone[1]

1 Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Umana, AOU Meyer IRCCS, Firenze, **2** National Children's Hospital Ohmatdyt, Kyiv, Ukraine

---

Introduzione: Il gene *CPS1* conta 408 varianti patogenetiche note. Nonostante la sua estensione (38 esoni nel trascritto MANE NM_001875.5), i riarrangiamenti estesi (CNV) sono rari e rappresentano solo il 4% delle mutazioni note. L'identificazione delle CNV richiede solitamente di accoppiare il sequenziamento con una specifica analisi di dosaggio allelico.

Caso clinico: Neonato nato a termine. In seconda giornata è diventato letargico e non rispondeva agli stimoli. Trasferito in terapia intensiva per anuria ed edema in rapido peggioramento, è deceduto in sesta giornata. Un primo sequenziamento di *CPS1* aveva identificato la variante eterozigote NM_001875:c.1982G>A p.(Gly661Asp) di origine paterna, classificata come probabilmente patogenetica e non riportata in letteratura.

Metodo: Short-read (SR) NGS targeted-resequencing ad alto coverage degli esoni e dei siti di splicing di 20 geni associati ad iperammoniemia mediante pannello custom e tecnologia di sequenziamento Illumina. Sequenziamento Long-Read (LR) con flowcell PromethION (Oxford Nanopore Technologies), basecalling con Dorado e allineamento tramite VACmap.

Risultati: L'analisi NGS SR ha escluso varianti patogenetiche in altri geni correlati ad iperammoniemia. All'ispezione visiva con IGV, *CPS1* presentava read chimeriche costituite da parte dell'esone 16 e da una porzione invertita dell'introne 14, in assenza di delezione dell'esone 15. Questo suggeriva un possibile riarrangiamento genico bilanciato intorno all'esone 15 di *CPS1*, presente sia nel probando che nella madre. Mediante long-PCR e sequenziamento Sanger, è stato possibile confermare il riarrangiamento, senza tuttavia riuscire a caratterizzarlo. Il sequenziamento LR ha evidenziato un riarrangiamento complesso mediato dall'elevata omologia tra due regioni di circa 500bp presenti negli introni 14 e 15. La sequenza si interrompe transitoriamente nell'introne 15 per proseguire, in direzione opposta, a livello dell'introne 14 e per poi riprendere l'orientamento originale, risultando così in una delezione-inversione-duplicazione.

Conclusioni: L'integrazione tra short-read NGS e sequenziamento Sanger ha consentito l'identificazione di un riarrangiamento esteso di *CPS1* e la conferma diagnostica nel paziente. Il sequenziamento LR ha consentito di caratterizzare nel dettaglio la natura del riarrangiamento.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 113 - Analisi metabolomica integrata per la caratterizzazione dei meccanismi patofisiologici nell'Acidemia Metilmalonica con Omocistinuria (cblC)

Karin Manco[1], Armando Cevenini[1], Michele Costanzo[1], Margherita Ruoppolo[1], Giancarlo Parenti[2], Simona Fecarotta[2], Marianna Caterino[1]

1 Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Via Pansini 5, Napoli 80131, Italia, **2** Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali Università degli Studi di Napoli "Federico II", Via Pansini 5, Napoli 80131, Italia

Introduzione: L'Acidemia Metilmalonica (MMA) combinata all'Omocistinuria (cblC) è la forma più frequente di errore congenito del metabolismo intracellulare della cobalamina ed è causata da mutazioni nel gene *MMACHC*, responsabile della conversione della vitamina B12 nelle sue forme coenzimatiche attive. Oltre agli squilibri metabolici e allo stress ossidativo, recenti evidenze suggeriscono il coinvolgimento di processi lisosomiali e autofagici nel danno cellulare. In questo contesto, per caratterizzare le alterazioni e i processi cellulari finora inesplorati, lo studio mira a definire il profilo metabolomico, lipidomico e proteomico di diverse matrici biologiche (PBMC, plasma, siero e fibroblasti) derivate da una coorte di pazienti cblC-MMA, mediante un approccio multiomico basato su spettrometria di massa.

Metodi: L'analisi metabolomica e lipidomica ha consentito la quantificazione di circa 107 metaboliti e 912 specie lipidiche in PBMCs di pazienti cblC-MMA e controlli sani, mediante LC/FIA-MS/MS in modalità MRM. I dati sono stati analizzati con approcci statistici univariati e multivariati, integrati da clustering gerarchico e analisi differenziali per identificare gli analiti significativamente alterati tra le due coorti.

Risultati: I risultati mostrano un marcato riassetto del profilo metabolico in PBMCs di pazienti cblC-MMA. L'analisi metabolomica evidenzia un'alterazione del metabolismo amminoacidico, con l'aumento dei biomarcatori della malattia e di amminoacidi coinvolti nelle vie compensatorie, ciò in associazione alla riduzione di amminoacidi derivati della metilazione SAM-dipendente e di altri amminoacidi essenziali. L'analisi lipidomica rivela, inoltre, alterazioni nelle acilcarnitine, indicative di un difetto del catabolismo lipidico mitocondriale, nonché di glicerofosfolipidi e sfingolipidi, suggerendo un difetto della sintesi lipidica SAM-dipendente e dell'integrità delle membrane cellulari.

Conclusioni: I risultati confermano il coinvolgimento di vie metaboliche chiave nella patogenesi della cblC-MMA, tra cui il metabolismo della metionina e dei folati, la metilazione SAM-dipendente e il catabolismo di acidi grassi e amminoacidi. Questi dati preliminari consentono di ampliare le conoscenze sulle alterazioni metaboliche già caratteristiche della malattia ma anche di identificare nuovi possibili target terapeutici.

Costanzo M, et al Cell Biosci. (2024), 14(1):63. doi: 10.1186/s13578-024-01245-1.
Grant Telethon 2024 Cblc (GSA24H002)

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 115 - Analisi simultanea di biomarcatori in campioni di plasma per la diagnosi differenziale delle sfingolipidosi (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Gessica Di Carlo[1], Silvia Valentinuzzi[1], Mirco Zucchelli[1], Maria Lucia Tommolini[1], Alberto Frisco[1], Maria Concetta Cufaro[1], Ilaria Cicalini[1], Luca Natale[1], Ines Bucci[1], Damiana Pieragostino[1], Luca Federici[1], Vincenzo De Laurenzi[1], Claudia Rossi[1]

1 Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, 66100, Chieti, Italia

---

Introduzione: Le malattie da accumulo lisosomiale (LSDs) sono patologie multisistemiche causate dal deficit di specifici enzimi, con conseguente accumulo di substrati non degradati nei lisosomi. Lo screening neonatale per le LSDs da campioni di sangue secco (DBS) si basa sulla valutazione dell'attività enzimatica mediante spettrometria di massa tandem a iniezione in flusso (FIA-MS/MS) e, quando necessario, sulla misurazione dei marcatori di accumulo mediante second-tier test (2TT) in cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS).

Metodi: È stato sviluppato e validato un metodo LC-MS/MS su plasma per la conferma diagnostica di quattro LSD mediante determinazione simultanea di glucosil-sfingosina (LysoGb1) per la malattia di Gaucher (GD), galattosil-sfingosina (psicosina) per la malattia di Krabbe (KD), Lyso-sfingomielina (Lyso-SM) e Lyso-sfingomielina-509 (Lyso-SM-509) per il deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) e globotriaosil-sfingosina (LysoGb3) per la malattia di Fabry (FD). LysoGb1 e psicosina sono diastereomeri, condividono lo stesso rapporto massa/carica (m/z) e non risultano facilmente separabili mediante 2TT. La preparazione del

campione mediante precipitazione proteica richiede un volume di 20 µL di plasma, l'analisi in LC-MS/MS è condotta in modalità ESI, iniettando soli 5 µL di estratto, con tempo di corsa cromatografica inferiore a 20 minuti.

Risultati: La cromatografia liquida a interazione idrofilica (HILIC) ha consentito l'efficace separazione dei diastereomeri LysoGb1 e psicosina, superando il principale limite dei comuni 2TT, sia su campioni di plasma che su DBS. La validazione su campioni di plasma ha confermato prestazioni analitiche soddisfacenti e l'idoneità della metodica all'impiego clinico.

Discussione: Il valore clinico dell'approccio risiede nella possibilità di distinguere LysoGb1 e psicosina, attualmente rilevate come un unico segnale nel 2TT, risultando funzionale per la diagnosi differenziale tra GD e KD. L'inclusione di Lyso-SM, Lyso-SM-509 e LysoGb3 amplia inoltre il pannello di analiti, estendendo il potenziale impiego della metodica ad altre LSDs. Il metodo LC-MS/MS è stato sviluppato e validato su plasma. I dati preliminari ottenuti da campioni DBS rappresentano una solida base per l'applicazione della metodica a questa matrice come potenziale 2TT.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 116 - PROGETTO SPEEDRARE (2021-2026): L'ESPERIENZA DI PROGRAMMA DI SCREENING ORIENTATO PER LA DIAGNOSI PRECOCE DEL DEFICIT DI LIPASI ACIDA LISOSOMIALE (LAL-D)

(L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Giulia Tozzi[1], Federica Deodato[1], Carlo Dionisi Vici [1]

1 U.O.C. Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

---

Introduzione: La lipasi acida lisosomiale (LAL) è un'idrolasi acida fondamentale nel metabolismo intracellulare dei lipidi. La sua funzione principale è l'idrolisi degli esteri del colesterolo e dei trigliceridi all'interno dei lisosomi, contribuendo in modo cruciale all'omeostasi del colesterolo e all'equilibrio metabolico cellulare. Il deficit di LAL (LAL-D) è una malattia metabolica ereditaria rara, a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene LIPA (OMIM 613497). Si manifesta con due fenotipi clinici: malattia di Wolman (early onset) e la CESD (late onset). La LAL-D determina una serie di alterazioni metaboliche e strutturali interconnesse che compromettono progressivamente la funzione epatica. Condivide inoltre caratteristiche con altre iperlipidemie genetiche e le sue manifestazioni epatiche possono essere confuse con patologie epatiche comuni. Per una diagnosi accurata e un intervento tempestivo è essenziale includere la LAL-D nella diagnosi differenziale delle dislipidemie associate ad aumento delle transaminasi, soprattutto quando queste condizioni coesistono. Il dosaggio dell'attività LAL su dried blood spot (DBS) rappresenta il test di primo livello ideale: economico, non invasivo e altamente specifico. **Metodi e Risultati**: Nell'ambito del Progetto Speedrare (2021-2026) (https://speedrare.com/) abbiamo valutato l'attivita' enzimatica della LAL su DBS mediante dosaggio fluorimetrico, utilizzando il substrato artificiale 4-methylumbelliferyl palmitate. Nei casi con attività ridotta, la diagnosi è stata confermata tramite analisi molecolare del gene LIPA. Il range di riferimento per soggetti pediatrici sani (0.73–3.03 nmol/spot/h) è stato ottenuto analizzando circa 200 controlli pediatrici e 150 adulti. Sono stati analizzati 650 soggetti con sospetto LAL-D. Gli eterozigoti (n=10) mostrano valori compresi tra 0.15–0.40 nmol/spot/h, mentre i soggetti affetti (n=3) presentano attività <0.03 nmol/spot/h. **Conclusioni**: La diagnosi precoce della LAL-D è essenziale per un corretto inquadramento dei pazienti con dislipidemia associata a danno epatico, consentendo l'avvio tempestivo del percorso diagnostico-terapeutico. L'esperienza del nostro laboratorio conferma l'utilità del dosaggio della LAL su DBS come strumento di screening di primo livello nel sospetto di LAL-D.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 117 - NUOVO METODO PER LA DETERMINAZIONE DEL TRIMETILAMINA N-OSSIDO (TMAO) NEL PLASMA MEDIANTE LC-MS/MS

(L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Giulia Tozzi[1], Sara Boenzi[1], Carlo Dionisi Vici [1]

[1] U.O.C. Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

---

Introduzione: La trimetilammina N ossido (TMAO) è un metabolita prodotto dal microbiota intestinale a partire da fosfatidilcolina e carnitina, convertite in trimetilammina (TMA) e poi ossidate a TMAO dagli enzimi epatici flavin monoossigenasi (FMO). Elevati livelli plasmatici di TMAO sono associati ad aterosclerosi nei modelli animali e a un aumento del rischio cardiovascolare nell'uomo, soprattutto in caso di insufficienza renale. L'asse microbiota fegato rene regola la produzione e l'accumulo del metabolita. Studi recenti suggeriscono inoltre un legame con stress ossidativo e con un profilo metabolico caratterizzato da bassi livelli di HDL e fosfolipidi. In ambito clinico, il TMAO è oggetto di interesse come potenziale biomarcatore della trimetilaminuria (MIM 602079) e nei pazienti con organico acidurie sottoposti a trattamento cronico con carnitina che presentano un odore peculiare del sudore. Obiettivo dello studio è sviluppare un metodo LC MS/MS rapido e sensibile per la quantificazione del TMAO nel plasma. **Metodi e Risultati**: I campioni di plasma sono stati trattati con una soluzione precipitante contenente $^{2}H_{9}$ TMAO. Dopo centrifugazione, 200 µL di surnatante sono stati iniettati e analizzati in ionizzazione positiva. La separazione cromatografica è stata ottenuta con colonna C18 e gradiente di 5 minuti. Le curve di calibrazione sono lineari tra 0,10 e 200 µmol/L. LOD e LOQ sono rispettivamente 0,005 e 0,10 µmol/L, i CV intra e inter day sono <8% e i recuperi a 10 e 50 µmol/L sono pari al 102,95% e 96,45%. L'analisi di 100 soggetti sani ha fornito un valore di riferimento di 3,52 µmol/L (2,25–5,36 µmol/L). **Conclusioni**: Il metodo LC MS/MS sviluppato è risultato rapido, accurato e altamente sensibile per la determinazione del TMAO nel plasma. Potrà essere utilizzato per studiare le alterazioni quantitative del TMAO e valutarne il potenziale utilizzo come marcatore diagnostico nelle malattie ereditarie o acquisite che coinvolgono il metabolismo della TMA, e come indicatore predittivo/prognostico nella insulinoresistenza, nella steatosi epatica e nel danno cardiovascolare.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 119 - Il rimodellamento dei sistemi di trasporto di membrana nella fisiopatologia dell'acidemia metilmalonica

Sabrina Bianco[1], Armando Cevenini[2], Sara Petrosino[3], Lucia Santorelli[4], Marianna Caterino[2], Margherita Ruoppolo[2], Michele Costanzo[2]

[1] Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università "Magna Græcia" di Catanzaro, [2] Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, [3] Dipartimento di Scienze Biotecnologiche di Base, Terapia Intensiva e Cliniche Perioperatorie, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma, [4] Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM) Pozzuoli

---

Introduzione. L'acidemia metilmalonica (MMA), causata dal deficit della metilmalonil-CoA mutasi (MMUT), è caratterizzata da disfunzione mitocondriale, alterazione dell'anaplerosi e squilibrio dell'omeostasi redox. Sebbene tali alterazioni intracellulari siano ampiamente descritte, resta poco chiaro come il difetto metabolico influenzi gli scambi tra la cellula e l'ambiente extracellulare. Poiché il mantenimento dell'omeostasi metabolica dipende non solo dalle vie enzimatiche ma anche dalla capacità della cellula di controllare tali scambi, abbiamo ipotizzato che il deficit di MMUT determini un rimodellamento dell'interfaccia cellulare.

Metodi. È stato adottato un approccio multi-omico integrato in un modello cellulare di deficit di MMUT. Il proteoma di membrana è stato caratterizzato mediante LC-MS/MS, mentre il metaboloma extracellulare è stato analizzato mediante piattaforme complementari GC-MS e UV-HPLC. L'integrazione dei due livelli di analisi ha consentito di correlare le modificazioni delle proteine di membrana con le alterazioni dei metaboliti rilasciati o consumati dalle cellule, identificando i processi biologici coinvolti nell'adattamento della membrana al difetto metabolico.

Risultati. L'analisi del membranoma ha evidenziato una marcata separazione tra cellule MMUT-deficienti e controlli, indicativa di un esteso rimodellamento della componente di membrana. L'arricchimento funzionale ha mostrato una significativa alterazione del trasporto transmembrana di

acidi organici, nonché un potenziamento di endocitosi e trasporto mediato da vescicole. Parallelamente, l'analisi del secretoma ha evidenziato alterazioni dei livelli di aminoacidi e metaboliti coinvolti nel metabolismo energetico e nell'omeostasi redox. Complessivamente, i dati indicano che il deficit di MMUT è associato a uno shift funzionale dell'interfaccia cellulare, con una modificazione degli scambi tra compartimento intra- ed extracellulare.

Conclusioni. I nostri risultati identificano il rimodellamento della membrana cellulare come un aspetto finora poco esplorato della fisiopatologia dell'MMA. Più che un semplice confine strutturale, la membrana emerge come un regolatore dinamico degli scambi metabolici, capace di modulare la risposta cellulare al difetto di MMUT. Tale ipotesi apre nuove prospettive per comprendere i meccanismi di comunicazione metabolica nell'MMA e pone le basi per future indagini sul ruolo delle vescicole extracellulari quali potenziali mediatori della patologia.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 120 - Quando due varianti non fanno una diagnosi: il ruolo dell'analisi di segregazione familiare in un caso complesso di malattia metabolica ereditaria

SABRINA PACI[1], GRAZIELLA SILVIA CEFALO[1], JURI ZUVADELLI[1], DANIELA CIVERIATI[1], GIADA MORESCO[2], MONICA ROSA MIOZZO[2], ALICE RE DIONIGI[1], ALESSANDRA VERDE[1], GIUSEPPE BANDERALI[1]

1 1. SC Pediatria, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Dipartimento Materno-Infantile, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, **2** 2. SC Genetica Medica, ASST Santi Paolo e Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

---

Introduzione: La conferma molecolare delle diagnosi di malattie metaboliche ereditarie formulate in età pediatrica è essenziale, soprattutto nei fenotipi complessi o non completamente spiegati dal quadro biochimico iniziale. L'integrazione tra dati clinici, enzimatici e genetici è fondamentale per una corretta definizione diagnostica. Paziente: Descriviamo il caso di un adulto (33 anni). Genitori non consanguinei. Ittero in 6 giornata di vita, trattato con fototerapia. In 11 giornata comparsa di ipotonia, tremori e rifiuto dell'alimentazione: diagnosi di emorragia cerebrale sinistra trattata con vitamina K, plasma fresco, trasfusione di emazie concentrate e barbiturici. Contestuale segnalazione allo screening neonatale di sospetta Galattosemia classica (GC) (attività enzimatica GAL-1-PUT=1.69 U/g Hb; >14) per cui avviata dietoterapia. Successiva presa in carico presso il nostro Centro Clinico: buona compliance ma concomitano ritardo cognitivo moderato, emiparesi destra, disturbi dell'umore con ansia e tratti depressivi, recente riscontro di iperaminoaciduria neutra. Risultati: All'analisi molecolare del gene GALT presenza della variante c.855G>T (classe 5) in eterozigosi nell'esone 9, confermata nella madre; analisi MLPA negativa per delezioni e/o duplicazioni. Grazie all'evoluzione delle tecnologie genomiche, effettuata rivalutazione diagnostica del caso mediante Next Generation Sequencing (NGS): oltre all'eterozigosi per GC, rilevate due varianti in eterozigosi (c.263T>C nell'esone 2 e c.17011G>A nell'introne 11) del gene SLC6A19, responsabili di malattia di Hartnup se presenti in eterozigosi composta. L'analisi di segregazione familiare mostrava la presenza in entrambi i genitori delle due varianti, non confermando il sospetto diagnostico nel figlio, pur parzialmente plausibile in base al fenotipo. L'assenza di una seconda variante patogenetica nel gene GALT non esclude alterazioni in regioni introniche profonde, regolatorie o di altri meccanismi molecolari non rilevabili con le metodiche impiegate. Al controllo, l'attività enzimatica residua di GAL-1-PUT era pari a 2.4 U/g Hb (>4.4) con galattosio-1P intraeritrocitario nella norma in paziente in dietoterapia. Conclusioni: Questo caso evidenzia come l'NGS possa identificare varianti apparentemente spiegative del quadro clinico ma l'analisi di segregazione familiare rimanga indispensabile per una corretta interpretazione dei dati e per evitare diagnosi erronee o sovrastimate.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 146 - Caratterizzazione molecolare delle ipoglicemie pediatriche mediante un approccio multi-omico

Marianna Caterino[1], Cristina Mazzaccara[1], Alessandro Rossi[2], Karin Manco[1], Mariangela Visconte [3], Fabiana Uomo[4], Chiara

De Falco[1], Ferdinando Barretta[4], Rosa Redenta De Simone[1], Giulia Frisso[1], Margherita Ruoppolo[1]

1 Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", **2** Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali Università degli Studi di Napoli "Federico II", **3** Dipartimento di Medicina di laboratorio e trasfusionale, AOU Federico II, **4** CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore

---

Introduzione

L'ipoglicemia infantile è una delle principali emergenze metaboliche, associata al rischio di sequele neurologiche permanenti. L'iter diagnostico, basato su test dinamici invasivi, è spesso inadeguato per l'eterogeneità dei disordini metabolici ereditari. Questo lavoro propone un approccio genotype-first che integra dati genomici e multi-omici per caratterizzare la variabilità metabolica. Mediante algoritmi di machine learning, lo studio mira a identificare assetti digenici e oligogenici, fornendo una risposta molecolare anche nei pazienti genotype-negative, individuando biomarcatori diagnostici e prognostici utili alla stratificazione clinica e allo sviluppo di percorsi diagnostici meno invasivi.

Metodi

Lo studio prevede una coorte retrospettiva di 40 probandi con ipoglicemia e 40 controlli, affiancata da una coorte prospettica di 20 pazienti e 20 controlli stratificati per età e sesso. La coorte retrospettiva è stata analizzata mediante Next Generation Sequencing, utilizzando un pannello in silico di 112 geni associati ad ipoglicemia. I profili lipidomici e metabolomici sono stati definiti in una coorte pilota di pazienti con genotipo digenico/oligogenico e controlli mediante spettrometria di massa, integrata con analisi multivariate, machine learning e network analysis. Sono state identificate e quantificate le principali classi lipidiche circolanti, tra cui fosfatidilcoline (PCaa, PCae), lisofosfatidilcoline, sfingomieline, ceramidi, diacilgliceroli, triacilgliceroli, acilcarnitine, acidi grassi, acidi biliari e numerosi metaboliti appartenenti ai principali pathway energetici.

Risultati

La profilazione lipidomica e metabolomica della coorte pilota ha evidenziato possibili 'signature molecolari' capaci di discriminare pazienti e controlli, come confermato dall'analisi delle componenti principali (PCA), dagli score VIP e dalle mappe di calore. Le principali alterazioni hanno interessato fosfatidilcoline, diacilgliceroli, triacilgliceroli e ceramidi, suggerendo un rimodellamento del metabolismo lipidico correlato alle alterazioni della variabilità metabolica e dell'omeostasi energetica.

Conclusioni

I risultati preliminari evidenziano il potenziale dell'approccio multi-omico nel caratterizzare le ipoglicemie pediatriche identificando firme molecolari utili alla stratificazione dei pazienti e allo sviluppo di biomarcatori diagnostici e prognostici efficienti e meno invasivi.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 158 - Deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A sintasi 2 mitocondriale (HMGCS2): una diagnosi complessa tra clinica, biochimica e genetica

Ferdinando Barretta[1], Fabiana Uomo[1], Pietro Aliberti[2], Antonia Pascarella[3], Chiara De Falco[4], Claudia Mandato[3], Geremia Zito Marinosci[5], Lucia Albano[1], Daniela Crisci[1], Giovanna Gallo[1], Fabiana Vallone[1], Andrea Salsano[4], Salvatore Belardo[4], Gabriele Malgieri[6], Paolo Giannattasio[6], Maria Teresa Carbone[7], Giancarlo Parenti[2], Simona Fecarotta [2], Margherita Ruoppolo[1], Michelina Sibilio[7], Giulia Frisso[1]

1 CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, s.c.a r.l., Napoli, Italia, **2** Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia, **3** Pediatria delle Malattie Croniche, Epatologia e Nutrizione, AORN Santobono-Pausilipon IRCCS, Napoli, Italia, **4** Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II, Napoli, Italia, **5** S.C. Terapia Intensiva Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon IRCCS, Napoli, Italia, **6**

Nefrologia Pediatrica e Dialisi – Centro trapianti rene, AORN Santobono-Pausilipon IRCCS, Napoli, Italia, [7] UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon IRCCS, Napoli, Italia

---

Introduzione Il deficit di 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A sintasi 2 mitocondriale (HMGCS2D) è una rara malattia autosomica recessiva della chetogenesi, caratterizzata da episodi di grave scompenso metabolico con ipoglicemia ipochetotica, acidosi metabolica ed encefalopatia. Attualmente non sono disponibili marcatori biochimici univoci e sufficientemente specifici per l'inclusione della patologia nei programmi di screening neonatale. Metodi e Risultati Un lattante di 10 mesi, con normale sviluppo psicomotorio, è giunto all'osservazione per encefalopatia, severa acidosi metabolica ad elevato anion gap, ipoglicemia ipochetotica, lieve iperammoniemia, ipertrigliceridemia, coagulopatia ed epatomegalia, insorte dopo 4 giorni di vomito intermittente e ridotta alimentazione. La persistenza dell'acidosi, nonostante terapia con bicarbonato, ha reso necessario un trattamento dialitico per 48 ore. Le indagini metaboliche, in fase acuta, hanno evidenziato marcata aciduria dicarbossilica e idrossicarbossilica, chetonuria, con elevati livelli di acido 3-idrossibutirrico e acetoacetico, e incremento delle acilcarnitine C2 e C4OH. Il sospetto di una malattia metabolica ereditaria ha portato all'esecuzione del Whole Exome Sequencing (WES) sul trio familiare. L'analisi molecolare ha identificato due varianti patogenetiche in eterozigosi composta nel gene HMGCS2: una variante di splicing c.8502T>C, ereditata dal padre e predetta determinare exon skipping dell'esone 4, e una nuova variante frameshift c.829dup, p.(Ile277AsnfsTer17), ereditata dalla madre. Discussione Il caso evidenzia che la diagnosi di deficit di HMGCS2 non può basarsi su un singolo biomarcatore, ma richieda una lettura integrata del fenotipo clinico, del profilo biochimico e del dato genetico, che ha un ruolo cruciale nel pervenire alla diagnosi definitiva di una condizione potenzialmente a prognosi infausta per scompenso acuto. Inoltre, il caso dimostra che una marcata chetonuria non esclude la presenza di un difetto della chetogenesi, verosimilmente per l'attivazione, in condizioni di ipercatabolismo, di vie metaboliche alternative, quali il catabolismo degli aminoacidi chetogenici e degli acidi grassi. Considerata la natura presumibilmente loss-of-function di entrambe le varianti, un'attività enzimatica residua appare improbabile. Sono in corso studi funzionali sulla variante di splicing per confermarne l'effetto biologico e approfondire le correlazioni genotipo-fenotipo nel deficit di HMGCS2.

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

ID: 174 - Mancata induzione di CMPK2 durante il differenziamento macrofagico: un possibile legame tra disfunzione mitocondriale e alterata polarizzazione dei macrofagi nella malattia di Gaucher

Emma Cuttini[2], Maximiliano Ormazabal[1], Martina Cusan[2], Paolo Peruzzo[1], Silvia Cattarossi[1], Martina Ferro[2], Andrea Dardis[1]

[1] Centro di coordinamento regionale Malattie Rare, ASUFC, **[2]** Dipartimento di Medicina, Università degli studi di Udine

---

Introduzione: La malattia di Gaucher (MG) è una malattia da accumulo lisosomiale dovuta al deficit d'attività della β-glucocerebrosidasi che porta ad un accumulo di substrato, prevalentemente nei macrofagi. In un precedente studio trascrittomico, abbiamo identificato *CMPK2* come uno dei geni maggiormente downregolati in due modelli di macrofagi MG. Poiché *CMPK2* codifica una chinasi mitocondriale coinvolta nella replicazione del DNA mitocondriale (mtDNA), nel metabolismo energetico, nella risposta immunitaria innata e nel differenziamento dei macrofagi, ne abbiamo approfondito il possibile ruolo nella patogenesi della MG.

Obiettivi: Validare la ridotta espressione di *CMPK2* nella MG, valutarne la specificità cellulare e caratterizzarne le possibili conseguenze funzionali.

Metodi: I due modelli di macrofagi MG sono stati ottenuti mediante differenziamento di: 1) cellule monocitiche THP1 *GBA1* knock out (KO); 2) monociti primari di donatori sani trattati con un inibitore della β-glucocerebrosidasi (modello chimico). I risultati sono stati validati mediante qPCR. L'espressione di *CMPK2* è stata anche analizzata in cellule *GBA1*KO non macrofagiche (SaOS-2 e U87) e in cellule THP1 *GBA1*KO non differenziate. La funzionalità mitocondriale è stata valutata tramite MitoTracker Red CMXRos.

Risultati: La downregolazione di *CMPK2* è stata confermata nei macrofagi derivati da cellule THP1 *GBA1*KO, mentre nel modello chimico è stato rilevato un trend di riduzione non significativo. La ridotta espressione è risultata specifica dei macrofagi, non essendo presente in linee cellulari *GBA1*KO non macrofagiche né cellule THP1 *GBA1*KO indifferenziate. Durante il differenziamento in macrofagi, le THP1 WT hanno evidenziato una marcata induzione di *CMPK2*, assente nelle THP1 *GBA1*KO. Inoltre, i macrofagi *GBA1*KO presentano una riduzione del segnale MitoTracker Red CMXRos, indicativa di un'alterata funzionalità mitocondriale.

Conclusioni: I nostri risultati identificano *CMPK2* come un nuovo potenziale regolatore della disfunzione macrofagica nella MG. La ridotta espressione di *CMPK2* nei macrofagi derivati da cellule THP1 *GBA1*KO sembra essere riconducibile all'incapacità di queste cellule di indurne l'espressione durante il differenziamento. Questa alterazione potrebbe contribuire alla disfunzione mitocondriale osservata nelle cellule *GBA1*KO, favorendo uno shift metabolico in grado di influenzare la polarizzazione macrofagica, potenzialmente attraverso una ridotta replicazione del mtDNA.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 8 - Esperienza clinica con infusione settimanale ad alta dose di avalglucosidasi alfa associata a immunomodulazione a lungo termine in una paziente con malattia di Pompe infantile classica CRIM-negativa

Silvia Gamba[2], Maria Tealdo[2], Chiara Redaelli[2], Katia Pozzi[1], Alessia Cerizza[1], Silvia Gigante[1], Viola Crescitelli[1], Martha Caterina Faraguna[2], Serena Gasperini[1]

1 UOC Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia, **2** Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, Italia

---

Introduzione: La forma CRIM-negativa della malattia di Pompe infantile classica è associata a prognosi sfavorevole per lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA), con possibile riduzione dell'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva (ERT). L'impiego di alglucosidasi alfa ad alte dosi (40 mg/kg/sett) e di strategie intensive di controllo degli ADA ha migliorato gli outcome clinici in questo sottogruppo. In Italia, dal 2024, l'avalglucosidasi alfa è approvata per la forma infantile classica a dosi di 20–40 mg/kg a settimane alterne, sebbene il regime ottimale resti da definire.

Caso clinico: Descriviamo una paziente con malattia di Pompe infantile classica CRIM-negativa, diagnosticata a 11 settimane per ipotonia, cardiomiopatia ipertrofica (massa ventricolare sinistra/superficie corporea 161 g/m²), grave disfunzione sistolica (frazione di eiezione 30%) e necessità di supporto respiratorio non invasivo. L'analisi genetica ha evidenziato la variante omozigote c.525delT del gene GAA, associata a status CRIM-negativo. A 12 settimane è stata avviata ERT con avalglucosidasi alfa 40 mg/kg/settimana, associata a immunomodulazione primaria con rituximab, metotrexato e immunoglobuline ev. Il rituximab è stato mantenuto ogni 4 settimane; un tentativo di estensione a 5 settimane è stato sospeso per reazione cutanea in infusione, con successiva desensibilizzazione e ritorno allo schema ogni 4 settimane. Il follow-up ha mostrato rapido miglioramento cardiaco, con normalizzazione della funzione sistolica e riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra entro 3 mesi (massa ventricolare sinistra/superficie 89,46 g/m²). Si è inoltre osservato miglioramento motorio, nutrizionale e respiratorio, con sospensione del supporto respiratorio e rimozione del sondino nasogastrico. La paziente ha acquisito la posizione seduta senza supporto a 8 mesi e non ha mai sviluppato anticorpi a titolo elevato (ultimo titolo anticorpale 1:800).

Conclusioni: Nella forma infantile classica il regime ottimale di avalglucosidasi alfa non è ancora definito. In questo caso, AVA 40 mg/kg/settimana si è associata a rapido miglioramento cardiaco e motorio. Nella paziente CRIM-negativa, l'immunomodulazione a lungo termine ha prevenuto lo sviluppo di elevati titoli anticorpali, riducendo il rischio legato allo status CRIM-. Restano necessari studi multicentrici e follow-up prolungati per definire il regime terapeutico ottimale.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 15 - Monitoraggio Continuo del Glucosio (CGM) in Adulti con Malattie Metaboliche Ereditarie: Allarmi, Accuratezza ed Patient-related-outcome (PRO)

Nicola Vitturi[1], Giorgia Gugelmo[1], Sara Pivetta[1], Lenzini Livia[2], Federico Boscari[1], Gian Paolo Fadini[1]

1 UOC Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedale Università Padova, **2** Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedale Università Padova

---

Introduzione: Le malattie metaboliche ereditarie (MME) a rischio di ipoglicemia, tra cui glicogenosi (GSD) e iperinsulinismo congenito (CH), sono caratterizzate da ricorrente ipoglicemia che richiede un monitoraggio glicemico continuo e affidabile. I dispositivi CGM sono sempre più utilizzati anche al di fuori del contesto diabetologico, tuttavia le evidenze sulla loro applicazione nelle MME rimangono molto limitate. Non sono disponibili ad oggi studi che abbiano confrontato diverse tipologie di allarmi (soglia e predittivi) e il loro impatto su terapia nutrizionale e PRO in questa popolazione, né valutato sistematicamente l'accuratezza dei sensori. Metodi: Studio prospettico, monocentrico, crossover randomizzato presso l'UOC Malattie del Metabolismo-Azienda Ospedale Università di Padova (ClinicalTrials.gov, NCT07614139); n.11 adulti (età mediana 35,0 anni [IQR 13,0]; 6 maschi; 7 GSD1a, 2 GSD0, 1 GSDXI, 1 CH) hanno utilizzato Dexcom G7 (allarmi soglia e predittivi) e Dexcom ONE (allarmi soglia), ciascuno per 30 giorni, separati da un washout di 30 giorni. Gli outcome includevano metriche glicemiche, accuratezza del sensore, intake dietetico e PRO, tra cui qualità di vita, sonno, consapevolezza e paura dell'ipoglicemia. Risultati: Non sono state osservate differenze statisticamente significative nelle metriche glicemiche tra G7 e ONE. Il tempo sotto il range (TBR, glucosio<70 mg/dL) è rimasto costantemente basso (≤0,8%) in entrambi i periodi. La mediana dell'Absolute Relative Difference tra CGM e glicemie capillari è risultata 16,2% per G7 e 17,0% per ONE; la differenza assoluta per valori <70 mg/dL è stata 19,5 mg/dL per entrambi i dispositivi, superiori alle soglie accettate in diabetologia. Gli allarmi predittivi non hanno ridotto il TBR né migliorato i PRO, ad eccezione di comportamenti protettivi verso l'ipoglicemia durante l'uso del G7 (p=0,035). L'uso del CGM si è associato a un incremento dell'introito di carboidrati e amido di mais crudo rispetto al basale. Conclusioni: Questo primo studio randomizzato crossover su CGM in adulti con MME dimostra che allarmi a soglia e predittivi sono comparabili in termini di esposizione all'ipoglicemia e PRO. L'accuratezza dei sensori e gli adattamenti comportamentali indotti dal CGM richiedono una valutazione dedicata. I risultati supportano un approccio individualizzato e distinto dai modelli diabetologici, con importanti implicazioni per la gestione clinica e nutrizionale delle MME a rischio ipoglicemia.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 21 - Approccio di "deep phenotyping" nella sindrome da deficit del trasportatore GLUT1: protocollo di neuroimaging multimodale e studio longitudinale degli effetti della Trieptanoina

Agata Maria Capodiferro[1], Marianne Golse[4], Romain Valabregue[3], Francesca Branzoli[3], Domitille Gras[5], François-Xavier Lejeune[3], Valérie Gaudin[2], Fanny Mochel[2]

1 Università di Milano (Scuola di specializzazione in Pediatria), **2** AP-HP, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Dipartimento di Genetica Medica, Centro di Riferimento per le Leucodistrofie e le Malattie Neurometaboliche dell'Adulto, Parigi, Francia, **3** Institut du Cerveau (ICM), Parigi, Francia, **4** AP-HP, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Dipartimento di Neuroradiologia, Parigi, Francia, **5** AP-HP, Hôpital Bicêtre, CRTLA (Centre de Référence des Troubles du Langage et des Apprentissages), Parigi, Francia

---

Introduzione. La sindrome da deficit del trasportatore del glucosio di tipo 1 (GLUT1DS) è una rara malattia neurometabolica ereditaria caratterizzata da un fenotipo eterogeneo ed età-dipendente. Nonostante la RMN encefalo convenzionale sia spesso priva di particolarità, epilessia e disturbi parossistici del movimento riflettono potenzialmente una disfunzione cronica dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali, con necessità di eseguire "deep phenotyping". Ad oggi, nessuno studio sistematico ha combinato approccio volumetrico, Diffusion Tensor Imaging (DTI) e spettroscopico nel GLUT1DS, con l'obiettivo di elucidare alcune ipotesi fisiopatologiche (p.e., ipomielinizzazione, alterazione dell'angiogenesi) e caratteristiche cliniche correlate (p.e., microcefalia acquisita, episodi stroke-like). Metodi. Sono stati arruolati 14 pazienti adulti con diagnosi

genetica di GLUT1DS seguiti presso l'Hôpital Pitié-Salpêtrière di Parigi (di cui 7 già in trattamento con Trieptanoina (TPH) da almeno due anni) e 14 controlli sani appaiati per età e sesso (età media 28.5 anni). Il protocollo comprendeva analisi volumetrica (T1-w, SIAM), DTI e spettroscopica con quantificazione di 18 metaboliti (3T-MRS), sia al baseline (V1) che dopo 2 anni di trattamento con TPH nei due gruppi di pazienti (V2). Ai fini della volumetrica, sono state analizzate le maschere di sostanza grigia (GM), sostanza bianca (WM), gangli della base, talami e strutture vascolari. Risultati. Al V1 i pazienti presentavano un volume intracranico (ICV) significativamente ridotto rispetto ai controlli. Dopo correzione per ICV, il trend di riduzione volumetrica persisteva in modo statisticamente significativo nella WM e nei talami, correlando con alcuni items neuropsicologici (WAIS-IV). L'MRS evidenziava un trend di riduzione del picco creatina-fosfocreatina (Cr-PCr) nei pazienti, con riduzione significativa di Cr-PCr e Glutammato-Glutammina dopo normalizzazione per N-acetilaspartato-N-acetilaspartilglutammato (scelto come normalizzatore alternativo alla Cr-PCr). Conclusioni. I dati preliminari confermano una riduzione dell'ICV nella GLUT1DS, coerente con la microcefalia acquisita, associata ad iposviluppo prevalente della WM e dei talami. Le alterazioni MRS sono in linea con l'ipotesi di un deficit dell'omeostasi energetica che coinvolge secondariamente il metabolismo della creatina e glutammatergico. Restiamo in attesa dei riscontri DTI e al V2 per completare le correlazioni fisiopatologiche e terapeutiche.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 29 - Tennis agonistico e difetto di CPT2

Francesco Porta[1], Sara Giorda[1], Marco Spada[1]

1 Università di Torino

Introduzione: Il difetto di carnitina palmitoiltransferasi 2 (CPT2) è un raro difetto dell'ossidazione degli acidi grassi. Il fenotipo più frequente è rappresentato dalla forma miopatica a esordio tardivo, caratterizzata da episodi di rabdomiolisi scatenati da stress catabolico. L'attività fisica strenua può determinare discrepanza tra domanda e disponibilità energetica, con conseguente rabdomiolisi. L'approccio metabolico-nutrizionale è essenziale per la prevenzione e la gestione degli episodi scompenso. A nostra conoscenza, attualmente la letteratura riporta un singolo sportivo agonista con difetto di CPT2. Metodi: Riportiamo 2 pazienti con difetto di CPT2 (maschi, età 10 e 16 anni), esorditi clinicamente a 7 anni con iperCKemia ricorrente e mioglobinuria a seguito di attività sportiva (tennis agonistico). Risultati: Nel periodo antecedente alla diagnosi, i pazienti avevano presentato 6 episodi di rabdomiolisi e mioglobinuria in corso di attività fisica strenua. Inoltre, entrambi i soggetti riferivano frequenti crampi muscolari dopo esercizio fisico, in assenza di mioglobinuria. In benessere il CK era normale. Successivamente alla diagnosi di difetto di CPT2, in entrambi i soggetti è stato strutturato un approccio nutrizionale tradizionale per il difetto di CPT2 implementando una strategia metabolico-sportivo-nutrizionale volta a supportare i fabbisogni energetici in corso di attività tennistica agonistica (10 ore/settimana). Considerati sia il metabolismo energetico misto caratteristico del tennis (aerobico 70%, anaerobico 30%) sia il difetto metabolico, l'indicazione a assumere 40 g di carboidrati (semplicicomplessi) pre-allenamento e 40-60 g di carboidrati/ora (saccarosiomaltodestrine) durante l'attività sportiva in associazione a idratazione abbondante ha consentito in entrambi i soggetti la pratica di tennis agonistico in assenza di sintomatogia (follow-up 6 mesi e 3 anni). Discussione: Il difetto di CPT2 a esordio tardivo rappresenta un modello di malattia metabolica eufenica, in cui una appropriata modulazione ambientale può prevenirne le manifestazioni cliniche. In questa esperienza, il concetto è stato esteso alla pratica di attività sportiva agonistica. Accanto alla terapia dietetica tradizionale del difetto di CPT2, la strategia nutrizionale nel soggetto sportivo deve essere implementata considerando non solo il difetto metabolico, ma anche il tipo, l'intensità e la frequenza dell'attività fisica praticata.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 30 - Malattie metaboliche eufeniche e non eufeniche

Francesco Porta[1]

1 Università di Torino

Introduzione: le malattie metaboliche presentano marcata eterogeneità nella relazione tra genotipo, fenotipo metabolico (severità del difetto), fenotipo biochimico (concentrazione di marker specifici) e fenotipo clinico (espressione clinica). In alcune patologie, i quadri biochimico e clinico dipendono in larga misura da fattori ambientali, mentre in altre la patogenesi ne è parzialmente o totalmente indipendente. Metodi: si propone una distinzione concettuale tra malattie metaboliche eufeniche e non eufeniche, basata sul ruolo differenziale dei fattori ambientali nella loro fisiopatologia. Risultati: le malattie eufeniche sono caratterizzate da patogenesi a elevata dipendenza ambientale. In particolare, specifiche condizioni ambientali possono consentire la normalizzazione (o quasi-normalizzazione) e stabilizzazione di fenotipo biochimico e clinico. Sebbene il numero di malattie metaboliche eufeniche sia limitato (20), esse hanno grande impatto nel contesto clinico, includendo condizioni frequenti (quali PKU e MCAD) e rappresentando circa il 20% delle patologie incluse nei programmi di screening neonatale esteso. Nelle malattie non eufeniche, al contrario, i fenotipi biochimico e clinico sono indipendenti dall'ambiente (parzialmente o totalmente). In queste patologie, le anomalie biochimico-metaboliche sono ineludibili, non completamente prevenibili attraverso modificazioni ambientali e molto spesso responsabili della progressione della malattia. Discussione: Questa prospettiva concettuale può offrire spunti metodologici in ambito sia clinico che sperimentale. Nelle malattie eufeniche, la considerazione del fenotipo metabolico (severità del difetto enzimatico) come indicatore di severità o marcatore di efficacia terapeutica può essere vantaggiosa. Sebbene più immediata, infatti, la semplice valutazione del fenotipo biochimico (e/o clinico) può risultare meno riproducibile in queste patologie, a causa dell'interferenza ambientale variabile. Al contrario, simili valutazioni nelle malattie non eufeniche risultano generalmente meno complesse, specie nel caso di virtuale indipendenza da fattori ambientali, favorente la concordanza tra fenotipo metabolico, biochimico e clinico. La proposta distinzione tra malattie metaboliche eufeniche e non eufeniche può rappresentare un'opportunità per l'ulteriore miglioramento della gestione delle malattie metaboliche ereditarie.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 33 - PMM2-CDG oltre i biomarcatori tradizionali: studio del metabolismo in un bambino con ritardo dello sviluppo, ipotonia e screening biochimico apparentemente negativo

Martina Randazzo[1], Lara Cirnigliaro[1], Fabio Pettinato[1], Alessandro La Rosa[3], Annalisa Madeo[3], Carmela Scuderi[4], Luisa Sturiale[5], Rita Barone[6]

1 UO di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Policlinico G. Rodolico-San Marco, Via Santa Sofia, 78, 95123, Catania, Italia, **2** Dipartimento di Scienze Cognitive, Psicologiche, Pedagogiche e degli Studi Culturali, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia., **3** U.O.C Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, **4** Istituto di Ricerca Oasi IRCCS, Via Conte Ruggero 73, 94018 Troina, Italia., **5** CNR - Istituto per i Polimeri, Compositi e Biomateriali (IPCB), 95126 Catania, Italia., **6** Unità di Ricerca in Malattie Rare e Disturbi del Neurosviluppo, IRCCS Oasi MSS di Troina, Troina, Italia

---

I disordini congeniti della glicosilazione (CDG) costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie metaboliche multisistemiche. Sebbene l'analisi delle sialotransferrine rappresenti il principale test di screening, alcuni pazienti possono presentare risultati normali, rendendo complesso il percorso diagnostico (Ng et Freeze, 2024).
Quartogenito di genitori non consanguinei, nato a termine da parto distocico. Fin dai primi mesi di vita difficoltà di suzione, scarso controllo del capo e ritardo delle acquisizioni motorie. A quattro mesi veniva ricoverato per ipotonia con riscontro di EEG nella norma, RM encefalo con dilatazione della cisterna magna e ipotrofia del verme cerebellare. Alla nostra osservazione, all'età di 3 anni e 7 mesi, persistenza di grave ritardo neuroevolutivo, scarso accrescimento staturoponderale (P e H < 3° pc), microcefalia relativa (CC < 3° pc), ipotonia generalizzata, strabismo convergente, lieve nistagmo, assenza di deambulazione autonoma e linguaggio verbale espressivo limitato a singole parole. Presenti dismorfismi (occhi a mandorla, ciglia lunghe, mandibola squadrata, orecchie larghe, pectus excavatum, pollici a basso impianto e aumentata distanza intermammillare).
L'analisi delle sialotransferrine e il profilo coagulativo risultavano nei limiti della norma. L'analisi molecolare del gene PMM2 identificava la variante patogenetica c.422G>A (p.Arg141His) in eterozigosi

composta con la variante intronica c.640-23A>G, già descritta in pazienti con fenotipo compatibile e sialotransferrine normali (Bogdańska, 2021). Studi funzionali hanno dimostrato per tale variante un effetto di "leaky splicing" con esclusione parziale dell'esone 8, supportandone il ruolo patogenetico (Variation ID: 1090749) (Vuillaumier-Barrot, 2006). L'analisi avanzata degli N-glicani ha evidenziato un pattern compatibile con PMM2-CDG, con aumento di intermedi della glicosilazione (Man3, Man4 e glicani tetra-antennari carenti di mannosio). La CDT mediante LC-MS mostrava un rapporto transferrina mono-/di-glicosilata di 0,0568 (v.n. <0,0500), confermando il difetto di glicosilazione.
Questo caso evidenzia come la PMM2-CDG possa presentarsi con screening delle sialotransferrine e profilo coagulativo normali. In presenza di un fenotipo clinico suggestivo, l'impiego di metodiche più sensibili, come l'analisi degli N-glicani e CDT LC-MS, può risultare determinante per confermare la diagnosi e superare i limiti dello screening convenzionale.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 40 - RISPOSTA CLINICA SOSTENUTA NEL PRIMO PAZIENTE AFFETTO DA DIFETTO DI OTC NEONATALE TRATTATO CON ECUR-506 A 18 MESI DALLA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA STANDARD

Marcello Bellusci[1], Julien Baruteau[2], Shawn E. McCandless[3], Gerald S. Lipshutz[4], Margo Sheck Breilyn[5], Angeles García-Cazorla[6], Matthew Hall[7], Karen Kuhn[7], Thomas White[7], Gabriel Cohn[7], George A. Diaz[7]

1 Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain, **2** Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK, **3** Children's Hospital Colorado and University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, **4** David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, **5** Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, **6** Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain, **7** iECURE, Inc., Blue Bell, PA

Introduzione: La deficienza di ornitina transcarbamilasi a esordio neonatale (OTCD) è una malattia del ciclo dell'urea legata al cromosoma X, caratterizzata da iperammoniemia conseguente alla ridotta attività dell'enzima OTC. Nei modelli murini pediatrici di OTCD, gli approcci convenzionali di gene addition mediante vettori adeno-associati (AAV) hanno mostrato un'efficacia limitata per la progressiva perdita dei genomi episomali durante la crescita epatica. L'inserzione sito-specifica del gene terapeutico rappresenta una strategia alternativa potenzialmente in grado di garantire un beneficio clinico duraturo. ECUR-506 è una terapia sperimentale di genome editing epatico in vivo sviluppata per il trattamento dell'OTCD a esordio neonatale. Consiste in un'unica somministrazione endovenosa di due vettori AAVrh79 che veicolano, rispettivamente, la meganucleasi M2PCSK9, diretta contro il gene PCSK9, e un transgene OTC codon-ottimizzato.

Metodi: OTC-HOPE (NCT06255782) è uno studio multicentrico, aperto, first-in-human, di fase 1/2/3, della durata di 24 settimane, volto a valutare sicurezza ed efficacia di ECUR-506 in lattanti maschi di età <9 mesi con OTCD a esordio neonatale geneticamente confermato, arruolati in tre coorti trattate con dosi crescenti. Al completamento dello studio, i partecipanti proseguono il follow-up in uno studio dedicato della durata di 14,5 anni.

Risultati: Il primo partecipante è stato trattato con ECUR-506 (1,3 × 1013 GC/kg) all'età di 6,5 mesi. Quattro settimane dopo l'infusione ha sviluppato una transamminite asintomatica di grado 3, risoltasi nelle quattro settimane successive con immunosoppressione. Il trattamento ha determinato la normalizzazione dell'ammoniemia, associata a un incremento dell'azotemia. È stata raggiunta la risposta clinica completa prevista dal protocollo (≥28 giorni senza *scavengers* dell'azoto, con apporto proteico stabile). In oltre 23 mesi di follow-up non si sono verificati episodi di iperammoniemia, neppure durante episodi febbrili. Al 29 giugno 2026, ECUR-506 è stato somministrato a 8 partecipanti nelle tre coorti previste. **Conclusioni**: Lo sviluppo di terapie geniche per l'OTCD a esordio neonatale richiede strategie efficaci in un fegato in rapida crescita. A oltre 23 mesi dal trattamento, il primo partecipante non necessita di nessuna terapia da 18 mesi, nonostante abbia attraversato una fase della vita caratterizzata da intensa crescita epatica. Questi risultati supportano il proseguimento dello studio.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 51 - Risultati a lungo termine in pazienti adulti dopo trapianto epatico pediatrico per malattie metaboliche ereditarie

Francesca Cappozzo[1], Sophie Manoy [2], Marianne Samyn[3], Jeremy S Nayagam[4], Nigel D Heaton[5], Miriam Cortes-Cerisuelo[5], Nedim Hadžić[3], Anil Dhawan[6], Roshni Vara[3]

1 Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Genova, Italia ; Paediatric Liver, GI and Nutrition Centre, King's College Hospital, London, UK, **2** Queensland Lifespan Metabolic Medicine Service, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia, **3** Paediatric Liver, GI and Nutrition Centre, King's College Hospital, London, UK, **4** Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK, **5** Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK ; Department of Hepatobiliary and Liver Transplant Surgery, King's College Hospital, London, UK, **6** Paediatric Liver GI and Nutrition Centre, King's College Hospital, London, UK ; Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK

Background Le malattie metaboliche ereditarie (IMDs) sono la seconda indicazione al trapianto epatico (LT) in pediatria. Migliorata la sopravvivenza, le attuali priorità sono qualità di vita e sviluppo neurocognitivo. La natura sistemica di molte IMDs pone complesse sfide gestionali a lungo termine e transizionali.

Metodi Analisi retrospettiva di pazienti adulti (età all'ultimo follow-up (f/u) ≥16 anni), affetti da IMDs sottoposti a trapianto epatico presso il King's College Hospital, Londra, dal 1995, suddivisi in 7 gruppi: acidemie organiche (OA), difetti del ciclo dell'urea (UCD), iperossaluria primaria (PH), malattie mitocondriali (MD), tirosinemia tipo 1 (HT), glicogenosi tipo 1 (GSD) e sindrome di Crigler-Najjar (CNS). Valutati dati anagrafici e di f/u, specialisti coinvolti, complicanze e indipendenza socio-lavorativa.

Risultati La coorte (n=34, F 47,0%) ha mostrato età media al LT pari a 7,6 anni (range 0,5-16,9) e durata media del f/u di 14,5 anni (range 3,3-30,9): UCD n=9, PH n=7, OA n=6, MD n=6, HT n=2, GSD n=2, CNS n=2. Epilessia e insufficienza renale interessano ciascuna l'11,8% (n=4), diabete l'8,8% (n=3) e ipertensione il 17,6% (n=6). Nel gruppo PH, il 57,1% (n=4) è iperteso e il 57,1% (n=4) ha necessitato di trapianto di rene. Media di specialisti extra-epatologici coinvolti nel f/u pari a 1, prevalentemente neurologi (20,6%) e nefrologi (14,7%). Il carico multidisciplinare correla positivamente con l'età al LT (Spearman rho 0.405, p=0.017); è massimo nei gruppi GSD (media di 2,5 specialisti/paziente) e MD (media di 2,2 specialisti/paziente) e minimo nei pazienti con UCD (1 specialista ogni 3 pazienti), senza raggiungere significatività statistica (p=0.058). Il numero di specialisti è indipendente dalla durata del f/u (p=0.193). All'ultimo f/u (età media 22,2 anni, range 16-38,7), l'82,3% dei pazienti vive coi genitori, l'11,8% vive in modo indipendente. Il 50% (n=17) studia, 5 pazienti richiedono supporto; il 23,5% (n=8) è impiegato. Tra i disoccupati (20,6%, n=7), 2 svolgono volontariato.

Conclusioni Un'età più precoce al LT si associa ad un minor carico assistenziale al f/u. L'analisi intergruppo evidenzia un trend di maggiore complessità specialistica nei fenotipi con natura sistemica, pur senza raggiungere la significatività statistica. L'alto tasso di coabitazione dimostra che il LT non risolve la complessità sistemica della malattia, sottolineando la necessità di percorsi di transizione clinica e supporto psico-sociale.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 52 - Studio osservazionale prospettico multicentrico sulla storia naturale dell'acidemia metilmalonica isolata da deficit di metilmalonil-CoA mutasi (MMUT) in età pediatrica

Maddalena Migliavacca[1], Carlo Dionisi Vici[2], Marco Spada[3], Francesca Furlan[4], Alice Dianin[5], Mara Sangalli[6], Carmen Caputo[6], Simon Hawkins[7], Indy Panesar[7], Alessio Cantore[8], Alessandro Aiuti [9]

1 San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy and Paediatric

Immunohematology and Bone Marrow Transplantation Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute., [2] Division of Metabolism, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy., [3] Department of Paediatrics, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, University of Torino, Torino, Italy., [4] Clinical Metabolic Reference Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy., [5] Regional Centre for Newborn Screening, Diagnosis and Treatment of Inherited Metabolic Diseases and Congenital Endocrine Diseases, Pediatric Clinic, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy., [6] San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy., [7] Genespire SRL, Milan, Italy., [8] San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy and Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy. , [9] San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy and Paediatric Immunohematology and Bone Marrow Transplantation Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute and Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy.

Introduzione: L'acidemia metilmalonica (MMA) isolata è una rara malattia metabolica autosomica recessiva causata dal deficit della metilmalonil-CoA mutasi, con conseguente accumulo di acido metilmalonico e altri metaboliti tossici. La forma severa è caratterizzata da esordio precoce, ricorrenti scompensi metabolici e progressivo coinvolgimento neurologico, renale ed epatico, con elevata morbilità e mortalità. Nonostante il trattamento dietetico e farmacologico, la malattia mantiene un decorso progressivo; il trapianto epatico rappresenta l'unica opzione terapeutica per i pazienti con fenotipo più grave, pur non correggendo completamente il difetto metabolico. La disponibilità di dati prospettici sulla storia naturale della malattia rimane limitata. Metodi: MMA-OBS-01 è uno studio osservazionale, prospettico, longitudinale e multicentrico volto ad arruolare fino a 30 pazienti pediatrici (≤16 anni) con diagnosi molecolare di MMA isolata secondaria a mutazioni bialleliche di MMUT e fenotipo severo, inclusi fino a 15 soggetti sottoposti a precedente trapianto epatico. I partecipanti saranno seguiti per 36 mesi con valutazioni semestrali nell'ambito della pratica clinica corrente. Saranno raccolti dati clinici prospettici e retrospettivi relativi ai livelli di acido metilmalonico e acido metilcitrico, agli episodi di scompenso metabolico e agli esiti clinici, al fine di definire la traiettoria evolutiva della malattia e identificare potenziali biomarcatori surrogati. Risultati attesi: Lo studio consentirà di caratterizzare il decorso clinico della MMA severa correlata a MMUT, confrontando pazienti con e senza trapianto epatico. L'analisi longitudinale dei biomarcatori metabolici e degli outcome clinici permetterà di descrivere i pattern di progressione della malattia, valutare l'impatto del trapianto e supportare la validazione clinica di endpoint biologici surrogati. Conclusioni: MMA-OBS-01 fornirà evidenze prospettiche sulla storia naturale della MMA severa in età pediatrica, contribuendo ad ampliare le conoscenze sul decorso della malattia. I dati ottenuti potranno supportare l'identificazione di biomarcatori clinicamente significativi e l'ottimizzazione del disegno di futuri studi interventistici. Inoltre, questo studio costituisce il presupposto scientifico e metodologico per l'imminente avvio di uno studio clinico di terapia genica clinica basata su vettori lentivirali in vivo nei pazienti con MMA isolata associata a mutazioni del gene MMUT.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 53 - Impatto clinico della variante c.2248C>T di MAN2B1 nei pazienti con alfa-mannosidosi: insight genotipo-fenotipo dal registro SPARKLE

Chiara Donati[1], Nathalie Guffon[2], Nicole M. Muschol[3], Karolina M. Stepien[4], Line Borgwardt[5], Allan M. Lund[6], Heather Morgan[7], Vito Fichera[8], Daniela Garavaglia[1], Julia B. Hennermann[9]

[1] Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italia, [2] Centro di riferimento per le malattie metaboliche ereditarie, Hospices Civils de Lyon, Lione, Francia, [3] Centro internazionale per i disordini lisosomiali, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Amburgo, Germania;, [4] Malattie metaboliche ereditarie dell'adulto, Northern Care Alliance NHS Foundation Trust, Salford, Regno Unito, [5] Centro di medicina genomica, Ospedale Universitario di Copenaghen, Rigshospitalet, Copenaghen, Danimarca, [6] Centro per le malattie metaboliche ereditarie, Ospedale Universitario di Copenaghen, Rigshospitalet, Copenaghen, Danimarca, [7] Chiesi USA, Inc., Boston, MA, USA, [8] Chiesi GmbH, Amburgo, Germania, [9] Villa Metabolica, University Medical Center Mainz, Mainz, Germania

---

L'alfa-mannosidosi (AM) è una malattia da accumulo lisosomiale ultra-rara a trasmissione autosomica recessiva causata da varianti patogenetiche nel gene MAN2B1.La variante missense c.2248C>T (p.Arg750Trp) è tra le più frequentemente osservate;tuttavia,relazioni chiare tra genotipo e fenotipo devono ancora essere definite.In questa analisi descriviamo i pazienti arruolati nel registro SPARKLE, attualmente in corso (EUPAS29038),confrontando le caratteristiche cliniche tra pazienti omozigoti per c.2248C>T (homo_2248C>T; n=15),eterozigoti composti per c.2248C>T più un'altra variante patogenetica di MAN2B1 (hetero_2248C>T; n=22) e omozigoti per altre varianti di MAN2B1 (homo_other; n=31).I pazienti con altre varianti patologiche in eterozigosi(n=58) sono stati esclusi.L'età mediana di insorgenza dei sintomi era di 2,0 anni sia nei gruppi homo_2248C>T che hetero_2248C>T (media 5,3 [deviazione standard {DS} 8,5] e 2,7 [3,2] anni, rispettivamente) e di 1,0 (3,7 [6,1]) anni nel gruppo homo_other.L'età mediana (media [DS]) alla diagnosi era rispettivamente di 5,0 (10,7 [11,5]), 6,0 (8,5 [9,3]) e 4,0 (5,4 [5,7]) anni.La proporzione di maschi era rispettivamente del 60%, 77% e 74%.La maggior parte dei pazienti in tutti i sottogruppi aveva ricevuto trattamento con velmanase alfa (homo_2248C>T: 67%, hetero_2248C>T: 59%, homo_other: 74%).Anomalie clinicamente significative all'esame obiettivo sono state osservate nel 44% (n=4/9),27% (n=4/15) e 52% (n=12/23) dei pazienti nei gruppi homo_2248C>T, hetero_2248C>T e homo_other, rispettivamente.La storia clinica correlata all'AM è stata classificata per sistemi e organi (SOC).Le SOC più frequentemente coinvolte includevano: altri disturbi congeniti/genetici (20% homo_2248C>T, 18% hetero_2248C>T, 45% homo_other), disturbi dell'orecchio/labirinto (40%, 46%, 55%), disturbi epatobiliari (0%, 5%, 16%), infezioni (13%, 27%, 39%), disturbi muscoloscheletrici (13%, 14%, 55%), disturbi del sistema nervoso (33%, 41%, 48%).Nonostante le dimensioni campionarie ridotte,le variazioni nello standard di cura e la mancanza di stratificazione per stato di trattamento,i risultati preliminari suggeriscono che l'omozigosi per c.2248C>T e l'eterozigosi composta per c.2248C>T più un'altra variante patogenetica possano essere associate a un fenotipo di AM più lieve rispetto all'omozigosi per altre varianti.Le relazioni genotipo–fenotipo possono contribuire a definire la prognosi e il processo decisionale terapeutico,rendendo necessari ulteriori studi.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 54 - Oltre il fenotipo cardiaco: lo spettro clinico della variante GLA p.Asn215Ser (N215S) in una famiglia multigenerazionale

Martina Bon[1], Andrea Dardis[1], Andrea Bordugo[1], Enrica Epifani[1], Manuela Zanatta[1], Stefano Marcante[2], Maurizio Scarpa[1], Annalisa Sechi[1]

1 Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria di Udine, **2** Clinica Medica, Università degli studi di Udine

---

Background

La malattia di Fabry è una patologia X-linked causata da varianti patogenetiche del gene *GLA*, che determinano deficit dell'enzima α-galattosidasi A e accumulo lisosomiale di Gb3 e lysoGb3. Il coinvolgimento clinico può interessare cuore, reni, sistema nervoso e altri organi. La variante c.644A>G, p.(N215S), tra le più frequenti nei Paesi occidentali, è descritta in letteratura come associata a forme a esordio tardivo con prevalente interessamento cardiaco.

Pazienti e metodi

In questo lavoro è stata descritta una coorte di 13 pazienti appartenenti a 4 generazioni della stessa famiglia con variante p.(N215S) del gene *GLA*: 5 maschi (età media 24 anni, range 9-64) e 8 femmine (età media 42,1 anni, range 19-82). Tra i maschi, 4/5 presentavano manifestazioni cliniche: diarrea e dolore addominale (3/4), iposudorazione (2/4), proteinuria (2/4), insufficienza renale cronica (1/4), alterazioni del T1 mapping alla cardio-RMN (1/4). L'età media di esordio era di 27 anni, con un caso sintomatico già a 9 anni. Tra le femmine, 3/8 risultavano sintomatiche con dolore addominale e alterazioni dell'alvo (2/3), alterazioni della sudorazione (2/3), acroparestesie (2/3), secchezza oculare (1/3) e alterazioni del T1 mapping alla cardio-RMN (1/3). L'età media di esordio era di 53 anni. Tutti i pazienti sintomatici hanno intrapreso terapia specifica (ERT o chaperon).

Conclusioni

In questo lavoro abbiamo descritto una grande famiglia in cui è stata riscontrata la variante p.(N215S) del gene *GLA*, evidenziando la frequenza e l'eterogeneità delle manifestazioni extracardiache osservate nei portatori della variante (comprendenti sintomi renali, neurologici e gastrointestinali). Tali risultati sottolineano l'importanza di un inquadramento globale e di un approccio multidisciplinare per l'identificazione delle possibili complicanze d'organo anche in varianti descritte come prevalentemente cardiache. Inoltre, sebbene la variate p.(N215S) sia generalmente associata a forme a esordio tardivo, sono emerse anche forme precoci, soprattutto nei maschi, rendendo necessario un monitoraggio sistematico fin dalla diagnosi anche in epoca pediatrica.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 55 - L'importanza dell'analisi funzionale e dello screening familiare nei difetti della β-ossidazione degli acidi grassi: l'esempio di due fratelli affetti da deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Alessandra Verde[1], Graziella Silvia Cefalo[1], Merel Ebberink[2], Sacha Ferdinandusse[2], Samanta Carbone[1], Giada Moresco[3], Juri Zuvadelli[1], Monica Miozzo[3], Sabrina Paci[1], Giuseppe Banderali [1]

1 ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, UOC Pediatria, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, **2** Laboratorio di Malattie Metaboliche e Genetiche, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Università di Amsterdam, Amsterdam, Paesi Bassi , **3** Unità di Genetica Medica, ASST Santi Paolo e Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

---

Introduzione.Il deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (MADD) può presentarsi con sintomi spesso sfumati, con conseguente ritardo diagnostico. Sebbene il profilo delle acilcarnitine e lo screening neonatale abbiano migliorato l'identificazione dei difetti dell'ossidazione degli acidi grassi (FAO), la sola analisi genetica può non essere sufficiente e richiedere il supporto di studi funzionali per confermare la diagnosi. Descriviamo il caso di un uomo di 33 anni con fenotipo lieve e una sola variante nel gene ETFDH, nel quale la diagnosi è stata confermata trent'anni dopo mediante studi funzionali sui fibroblasti. Lo screening familiare ha inoltre permesso di identificare come affetta anche la sorella maggiore, asintomatica. Pazienti. In epoca neonatale il paziente maschio presentava acidosi metabolica e ipoglicemia severa (4 mg/dL). Agli acidi organici urinari aumento di acido etilmalonico, esanoglicina, acido adipico e glutarico. Veniva avviata dieta ricca di carboidrati e povera di grassi e proteine, con supplementazione di carnitina, riboflavina e biotina. L'esoma identificava una singola variante c.1798A>C (p.Asn600His) nel gene ETFDH, predetta probabilmente patogenetica. Durante il follow-up non si verificavano scompensi metabolici o altri eventi clinici di rilievo, mentre persistevano alterazioni biochimiche compatibili con MADD ed il paziente in autonomia manteneva un regime alimentare con pasti notturni a prevalente apporto di carboidrati, proseguendo le supplementazioni. Veniva identificato all'ECG un BAV di II grado all'età di 32 anni. Risultati. All'età di 33 anni è stato rivalutato il caso: escluse le varianti introniche profonde note di ETFDH, l'analisi del flusso della FAO su fibroblasti ha evidenziato una riduzione della β-ossidazione dell'oleato (C18:1) e del miristato (C14:0), rispettivamente al 27% e al 6% dei valori di controllo. L'analisi mediante immunoblot ha inoltre dimostrato una marcata riduzione dell'espressione della proteina ETFDH. Lo screening familiare ha permesso di diagnosticare la sorella maggiore, con stesso genotipo e profilo biochimico, clinicamente asintomatica. Conclusioni. Questo rapporto conferma la necessità nelle FAO di completare l'analisi biochimica e genetica con lo studio funzionale, al fine di individuare i pazienti con fenotipi sfumati/atipici, e sottolinea l'importanza dello screening familiare dei casi diagnosticati.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 56 - Rischio renale nella fenilchetonuria dell'adulto: risultati preliminari di un singolo centro

Alessandra Verde[1], Graziella Silvia Cefalo[1], Annalisa Finizii[1], Daniela Civeriati[1], Giulia Frontini[2], Samanta Carbone[1], Irene Triggiani[1], Juri Zuvadelli[1], Alice Re Dionigi[1], Sabrina Paci[1], Giuseppe Banderali[1]

[1] ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, UOC Pediatria, Università degli Studi di Milano, Milano, [2] Unità di Nefrologia e Dialisi, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

---

Introduzione. La malattia renale cronica (CKD) non è considerata una complicanza della fenilchetonuria (PKU), sebbene evidenze emergenti suggeriscano un possibile rischio di disfunzione renale. Avendo osservato nei nostri pazienti adulti in dietoterapia alterazioni minori all'esame delle urine, ne abbiamo studiato il quadro renale. Pazienti e metodi. Abbiamo eseguito in 97 pazienti in dietoterapia dall'epoca neonatale (età 25-45 anni) un approfondimento nefrologico (periodo 2020-2025) comprensivo di: studio completo della funzionalità renale, dosaggio di proteine ed elettroliti su urine/24 ore, ecografia dell'addome. È stata utilizzata la classificazione CKD I–V (KDIGO) per stadiare il danno renale ed eseguita rivalutazione nefrologica annuale nei pazienti con segni di disfunzione renale. L'aderenza dietetica è stata definita come ≥75% dei livelli annuali di fenilalanina (PHE)<600 µmol/L. Gli apporti medi di proteine totali (PT) e micronutrienti sono stati confrontati con i livelli di assunzione di riferimento (LARN) italiani. Risultati. Quindici su 97 pazienti (15,5%) hanno mostrato alterazioni renali (età media 36,7 anni). CKD stadio I: 9/15 (60 %). In 6/9 (70%) squilibri elettrolitici sulle urine/24 h. Un paziente ha mostrato incidentalmente all'ecografia un angiomiolipoma isolato. Apporti medi: PT 1,11 g/kg/die; Ca 1354 mg/die; P 946,5 mg/die; Mg 382 mg/die; aderenza 55,6%. CKD stadio II: 6/15 (40 %). Un paziente ha presentato nefrolitiasi sintomatica. Apporti medi: PT 1,13 g/kg/die; Ca 1379 mg/die; P 1106 mg/die; Mg 407 mg/die; aderenza 50%. Vitamina D: tra 1000 e 1500 UI/die in entrambi i gruppi. Nessun paziente negli stadi CKD III–V. Discussione. L'incidenza delle alterazioni renali (15,5%) è risultata superiore a quella della popolazione generale italiana di pari età (<3%, studio INCIPE). L'apporto di micronutrienti è risultato superiore ai LARN (Ca 1000 mg/die; P 700 mg/die; Mg 340 mg/die), probabilmente per la composizione delle miscele aminoacidiche e delle supplementazioni in atto per far fronte alle carenze nutrizionali. Nessuna associazione significativa tra apporto proteico o livelli plasmatici di PHE e disfunzione renale. Conclusioni. Gli adulti con PKU, in trattamento dietetico, possono presentare un aumentato rischio di disfunzione renale. Sebbene siano necessari ulteriori studi a riguardo, questi dati preliminari suggeriscono di includere lo screening nefrologico nel follow-up multidisciplinare dei pazienti adulti con PKU in dietoterapia.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 58 - Gestione del disturbo dello spettro autistico nell'era della genomica: la diagnosi eziologica può aprire la strada a trattamenti mirati

Alessandra Verde[1], Graziella Silvia Cefalo[1], Elisabetta Salvatici[1], Rosangela Arancio[2], Ilaria Venezia[3], Emilia Ricci[3], Giada Moresco[4], Roberta Malgara[4], Martina Miceli[4], Maria Paola Canevini[3], Sabrina Paci[1], Giuseppe Banderali[1]

[1] ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, UOC Pediatria, Università degli Studi di Milano, Milano , [2] ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Progetto DAMA, Università degli Studi di Milano, Milano, [3] Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile – Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze della Salute, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milano, [4] Unità di Genetica Medica, ASST Santi Paolo e Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

---

Introduzione.Il disturbo dello spettro autistico (ASD) associato a ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva è tra le cause più frequenti per cui viene richiesta una consulenza specialistica presso un Centro di III livello. Attualmente le indagini eziologiche comprendono arrayCGH, test per la sindrome dell'X fragile, elettroencefalogramma (EEG), RMN encefalo e lo screening per le malattie metaboliche ereditarie. Tuttavia, gran parte dei pazienti non ottiene una diagnosi eziologica al termine di questi test. Mancano linee guida aggiornate a livello nazionale. Recentemente in Lombardia sono state condivise alcune linee di indirizzo nell'ambito del progetto regionale «AUTINCA». Da anni viene discussa l'opportunità di effettuare come I o II livello l'esoma o il genoma, come suggerito dalle linee guida ACMG, senza che venga raggiunto un consensus in merito.Pazienti e metodi. Nel periodo 2020-2025, di 162 pazienti inquadrati per ASD (DSM-5-TR) presso la Neuropsichiatria infantile dell'ASST Santi Paolo e Carlo di Milano,17 (età mediana 8 anni, M/F 4:1) con ASD e ritardo dello sviluppo/disabilità intellettiva sono stati valutati presso il Centro di Riferimento per le Malattie Rare per alterazioni agli esami metabolici. Variabili analizzate: ammonio, lattato, emogas, amminoacidi plasmatici, acilcarnitine sieriche, acidi organici urinari, CGH-array, test per l'X fragile,

EEG, RMN encefalo. Risultati. Anomalie all'EEG sono state segnalate in 5/17 (29%). Anomalie alla RMN encefalo in 8/17 (47%). Tutti i pazienti, tranne uno, hanno meritato l'approfondimento con esoma in considerazione della persistenza di alterazioni agli esami metabolici e negatività dei test genetici di I livello. Sono stati identificati 2/17 (12%) pazienti con malattia metabolica ereditaria, in 6/17 (35%) è stata definita una diagnosi di malattia genetica (totale diagosticati 8/17, 47 %). Discussione. L'esoma ha identificato una diagnosi genetica/metabolica in 7/17 (41 %) pazienti, mentre l'Array-CGH ha evidenziato un reperto diagnostico in un solo paziente. Il test per la sindrome dell'X fragile non ha fornito diagnosi mentre lo screening metabolico ha posto il sospetto in due casi. Conclusioni. I nostri risultati sono a sostegno di una valutazione genetica completa che includa sia arrayCGH che l'analisi dell'esoma nei pazienti con ASD associato a ritardo dello sviluppo/disabilità intellettiva. La combinazione delle due metodiche ha permesso nella nostra casistica la diagnosi nel 47% dei casi.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 59 - Aspartilglucosaminuria: una case series amplia le conoscenze sul fenotipo clinico della malattia (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Kevin Dimatteo[1], Luca Soliani[2], Lucia Maltoni[3], Elena Conti[4], Monica Maffei[5], Hodman Ahmed Sheikh Maye[5], Francesco Toni[5], Duccio Maria Cordelli[6], Caterina Garone[6]

1 Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum-University of Bologna, Bologna, Italy., **2** IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, U.O.C. Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Bologna, Italy., **3** Child and Adolescent Neuropsychiatry Unit, Infermi Hospital, Rimini, Italy., **4** Primary Care Pediatrician, AUSL Romagna, 47521 Cesena, Italy., **5** IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Programma di Neuroradiologia con Tecniche ad elevata complessità-PNTEC, Bologna, Italy., **6** Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum-University of Bologna, Bologna, Italy. IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, U.O.C. Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Bologna, Italy.

INTRODUZIONE

L'aspartilglucosaminuria (AGU) è una malattia rara da accumulo lisosomiale a trasmissione autosomica recessiva causata da mutazioni del gene AGA, che codifica per l'aspartilglucosaminidasi, enzima coinvolto nel catabolismo delle glicoproteine. Un deficit di tale enzima provoca patologico accumulo di aspartilglucosamina nei tessuti, provocando manifestazioni neurologiche, scheletriche e del tessuto connettivo.

METODI

In questa case series descriviamo le caratteristiche cliniche e neuroradiologiche di tre pazienti che hanno ricevuto diagnosi di aspartilglucosaminuria. RISULTATI Due fratelli (P1.1 e P1.2) nati da genitori non consanguinei condividono la stessa mutazione c.688A>T p.(Lys230Ter) in omozigosi del gene AGA e presentano un quadro di impaccio motorio, disabilità intellettiva, pregresso ritardo psicomotorio ed alterazioni neuroradiologiche tipiche di AGU; il fratello minore presenta inoltre un quadro neuroradiologico di ipomielinizzazione ed una neuropatia periferica demielinizzante. La sorella maggiore presenta un quadro di atrofia cerebrale e cerebellare, mentre il fratello minore presenta esclusivamente riduzione del trofismo cerebellare. Entrambi necessitano di assistenza nelle attività quotidiane in misura differente (la sorella maggiore non comunica verbalmente e non ha mai raggiunto il controllo sfinterico) e presentano anamnesi positiva per disturbi comportamentali. Il terzo caso è un bambino di 10 anni (P2) con una disabilità intellettiva lieve, impaccio motorio, pregresso ritardo dello sviluppo, un buona funzionamento adattivo e angioma cavernoso in sede parietale sinistra con le due varianti c.302C>T (p.Ala101Val) e c.365C>A (p. Thr122lys) in eterozigosi composta del gene AGA.

DISCUSSIONE/CONCLUSIONI

I tre casi riportati presentano differenze in termini di severità del quadro (presenti anche all'interno dello stesso nucleo familiare) e peculiarità cliniche non ancora riportate in letteratura, come la neuropatia periferica nel paziente P1.1. L'angioma cavernoso riscontrato nel paziente P2 potrebbe essere un reperto accidentale, in quanto non viene riportato in letteratura come caratteristica neuroradiologica dell'AGU. Infine, la variante in

omozigosi riscontrata nei due fratelli non è mai stata riportata in letteratura. In conclusione, questa serie di casi contribuisce ad arricchire ed ampliare le conoscenze cliniche sull'aspartilglucosaminuria, in attesa che vengano sviluppate terapie sicure ed efficaci

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 63 - Terapia genica in paziente adulto con deficit di AADC

Filippo Manti[1], Luca D'Angelo[2], Mario Mastrangelo[3], Serena Galosi[4], Silvia Santagata[5], Carlotta Spagnoli[1], Gabriela Capriotti[6], Teresa Giannini[1], Vincenzo Leuzzi[4], Francesco Pisani[4]

1 Dipartimento di Neuroscienze/Salute Mentale, Unità di Neuropsichiatria Infantile, AOU Policlinico Umberto I, Roma, **2** Dipartimento di Neuroscienze Umane-Unità di Neurochirurgia, Sapienza Università di Roma, **3** Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche- Sapienza Università di Roma, **4** Dipartimento di Neuroscienze Umane, Unità di Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma, **5** Unità di Patologia Clinica, AOU Policlinico Umberto I, Roma, **6** Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale- Sapienza Università di Roma

---

Introduzione. Il deficit di decarbossilasi degli amminoacidi aromatici (AADC) è una rara malattia neurometabolica caratterizzata da una marcata riduzione dei neurotrasmettitori monoaminergici a livello cerebrale. Recentemente, la terapia genica intraputaminale (Upstaza) ha mostrato miglioramenti significativi dei sintomi neurologici e degli esiti clinici nei pazienti pediatrici più gravi. Tuttavia, il suo utilizzo negli adulti è ancora dibattuto, poiché le evidenze su sicurezza ed efficacia sono limitate. Caso clinico. Una donna di 31 anni, con genotipo DDC [c.749C>T (p.Ser250Phe)], presentava fin dall'infanzia scarso accrescimento, crisi oculogire, grave ritardo dello sviluppo e sindrome rigido-ipocinetica. Durante il trattamento con agonisti dopaminergici, riusciva a compiere alcuni passi in autonomia e aveva sviluppato un linguaggio comprensibile, suggerendo una funzione cognitiva relativamente conservata. Negli ultimi dieci anni si è verificato un peggioramento clinico con distonia generalizzata fluttuante, non responsiva ai farmaci, associata a grave disartria e disfagia, quest'ultima tale da richiedere nutrizione tramite PEG. Analisi seriali del liquido cerebrospinale (CSF) hanno evidenziato una riduzione dei metaboliti delle ammine biogene. All'età di 30 anni, la paziente è stata sottoposta a somministrazione intraputaminale di Upstaza. Risultati. La PET con 18F-DOPA pre-trattamento ha mostrato assenza di sintesi dopaminergica nello striato, mentre il CSF presentava livelli non dosabili di acido omovanillico (HVA) e acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA). Dopo tre mesi, la paziente ha acquisito la capacità di deambulare con supporto, con miglioramento del linguaggio e riduzione delle fluttuazioni distoniche. A sei mesi, i livelli di HVA e 5-HIAA nel CSF sono rimasti invariati, ma la PET ha evidenziato la ricomparsa di segnale putaminale, indicativa di una ripresa della sintesi dopaminergica. Durante il trattamento con Levodopa sono comparse lievi discinesie oro-facciali e alle estremità distali degli arti superiori, che non hanno richiesto ulteriori interventi. Discussione/conclusioni. Il deficit di AADC può causare un progressivo deterioramento neurologico anche in età adulta, probabilmente legato alla riduzione della sintesi residua di amine biogene. Questo caso suggerisce che anche i pazienti adulti possano tollerare il trattamento con Upstaza e ottenere benefici clinici rilevanti.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 64 - Sindrome di Lennox–Gastaut late onset in soggetto con deficit di diidropteridina reduttasi

Filippo Manti[1], Francesca Nardecchia[2], Carlotta Spagnoli[1], Mario Mastrangelo[3], Marzia Paoletti[2], Sabrina De Leo[1], Vincenzo Leuzzi[2], Francesco Pisani[2]

1 Dipartimento di Neuroscienze/Salute Mentale, Unità di Neuropsichiatria Infantile, AOU Policlinico Umberto I, Roma, **2** Dipartimento di Neuroscienze Umane, Unità di Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma, **3** Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche- Sapienza Università di Roma

---

Introduzione. Il deficit di diidropteridina reduttasi (DHPR) è una malattia genetica autosomica recessiva che compromette la rigenerazione della tetraidrobiopterina (BH_4), causata da varianti del gene QDPR. È la

seconda causa più frequente di iperfenilalaninemia legata alla BH_4. I sintomi principali includono ritardo dello sviluppo, ipotonia, disturbi del movimento ed epilessia. Quest'ultima è presente nel 25–50% dei casi, con gravità variabile (diversi tipi di crisi e pattern EEG eterogenei) e possibile resistenza ai farmaci. Caso clinico. Descriviamo un paziente maschio con iperfenilalaninemia diagnosticata allo screening neonatale, variante biallelica QDPR [c.547delG p.(Val183fs)]. Nei primi anni di vita ha mostrato scarsa aderenza alla dietoterapia. A 2 anni presentava ritardo globale dello sviluppo. A 10 anni ha sviluppato epilessia con crisi focali, evoluta in una encefalopatia epilettica e dello sviluppo (DEE) farmacoresistente, con assenze atipiche, crisi toniche, atoniche e focali. Si è osservata una progressiva regressione motoria e del linguaggio, con atassia, ipotonia e perdita dell'autonomia. Nonostante un buon controllo metabolico, il quadro è evoluto verso una grave DEE con caratteristiche simili alla sindrome di Lennox–Gastaut. Erano presenti anche pancreatiti ricorrenti e scarso accrescimento. Risultati. All'esame neurologico il paziente mostrava grave compromissione cognitiva, ipotonia, ipotrofia muscolare, instabilità posturale e movimenti discinetici. L'EEG evidenziava scariche multifocali punta–onda lenta e attività rapida parossistica nel sonno. La risonanza magnetica mostrava una leucoencefalopatia con alterazioni diffuse della sostanza bianca. I livelli di folati nel liquor erano normali all'esordio dell'epilessia. Il sequenziamento dell'esoma non ha identificato ulteriori varianti patogenetiche. Discussione/conclusioni. Il paziente è in trattamento con politerapia farmacologica, dieta a basso contenuto di fenilalanina, terapia sostitutiva dei neurotrasmettitori e stimolazione del nervo vago. La DEE non è attualmente considerata una manifestazione tipica del deficit di DHPR e non sono descritti casi con caratteristiche sovrapponibili alla sindrome di Lennox–Gastaut. L'epilessia associata a questa condizione è nota per la sua variabilità e possibile farmacoresistenza, senza un fenotipo definito. Questo caso suggerisce una possibile espansione dello spettro clinico del deficit di DHPR.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 67 - Burden assistenziale e qualità della vita familiare nelle Mucopolisaccaridosi e malattie affini: analisi integrata mediante Zarit Burden Interview e PedsQL Family Impact Module

Paolo Laviola[1], Benedetta Greco[2], Alessia Graziosi[1], Carlo Dionisi Vici[1], Federica Deodato[1]

1 UOC Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **2** UOS Psicologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

---

INTRODUZIONE. Le MPS e le malattie affini sono patologie rare croniche e multisistemiche che richiedono un'assistenza continuativa, con un importante impatto sul caregiver e sull'intero nucleo familiare.

METODI. Obiettivo dello studio osservazionale trasversale: valutare burden assistenziale e qualità di vita familiare mediante Zarit Burden Interview (ZBI) e PedsQL Family Impact Module (PedsQL-FIM). Le differenze tra gruppi sono state analizzate mediante test di Mann-Whitney/Kruskal-Wallis, le correlazioni mediante coefficiente Spearman.

RISULTATI. Degli 88 caregiver eleggibili, 64 hanno completato i questionari e sono stati inclusi nelle analisi (33 madri, 31 padri). Il punteggio mediano totale ZBI è risultato pari a 26.5, indicativo di burden moderato, e correla negativamente con la qualità di vita genitoriale e il funzionamento familiare ($p<0.001$). Gli item con i punteggi più elevati in oltre la metà dei caregiver riguardano la preoccupazione per il futuro, la dipendenza dal caregiver, la riduzione del tempo personale, l'interferenza con la vita quotidiana e la sensazione di non fare abbastanza. Punteggi più elevati di burden correlano inversamente con l'età del caregiver ($p<0.001$) e del bambino ($p=0.032$), in assenza di differenze significative tra madre e padre. Le madri hanno, invece, riportato al PedsQL-FIM una qualità di vita significativamente peggiore rispetto ai padri (62.5vs76.3, $p=0.016$), con punteggi inferiori nei domini Physical Functioning (58.3vs75, $p=0.003$), Emotional Functioning (50vs65, $p=0.032$), Communication (41.7vs66.7, $p=0.0035$), Daily Activities (33.3vs58.3, $p=0.034$). Non sono emerse associazioni significative tra burden o qualità di vita e tipo di malattia, fenotipo neuronopatico, tempo dalla diagnosi, stato della deambulazione, modalità di alimentazione o presenza di siblings.

CONCLUSIONI. Il burden assistenziale nelle MPS e malattie affini è strettamente associato alla qualità di vita familiare e colpisce in particolare le madri, i caregiver più giovani e le famiglie con bambini di età inferiore. L'assenza di associazioni con gli indicatori clinici di gravità nella nostra popolazione suggerisce che il burden possa essere influenzato anche da fattori psicologici e adattativi. Interventi di supporto mirati,

orientati alla gestione dell'incertezza, al rafforzamento delle strategie di coping e al sostegno dei caregiver più vulnerabili, potrebbero contribuire a migliorare il benessere dell'intero nucleo familiare.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 68 - Screening selettivo del difetto ereditario di alfa-mannosidasi in pazienti con ipoacusia.

Marta Della Croce di Dojola[1], Ludovica Bompard[1], Camilla Prando Rico[1], Patrizia Consolino[2], Pamela Giordano[3], Claudia Cassandro[4], Alessandra Pelle[5], Veronica Pagliardini[1], Alessandra Spano[1], Elisa Biamino[1], Beatrice Bracci[1], Marco Spada[1]

1 Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Torino, **2** SS Audiologia e Impianti Cocleari, Ospedale Martini, Torino, **3** SSD Otorinolaringoiatria Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, **4** SCDU Otorinolaringoiatria, Ospedale Molinette, Torino, **5** Servizio di Genetica, Ospedale Molinette, Torino

---

Background: L'alfa-mannosidosi è una malattia da accumulo lisosomiale ultra rara, a trasmissione autosomica recessiva, causata dal deficit di alfa-mannosidasi. L'ipoacusia è una manifestazione clinica frequente e precoce, cui è possibile attribuire un ruolo sentinella nell'identificazione della patologia. Alla luce della probabile sottodiagnosi, dell'impatto della diagnosi precoce sul decorso di malattia e della disponibilità di trattamenti efficaci quali HSCT e ERT, lo screening selettivo su pazienti ipoacusici può facilitare l'identificazione dei casi misconosciuti.

Metodi: Lo studio è stato coordinato dalla Clinica Pediatrica dell'Università di Torino presso l'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, e ha coinvolto le unità di Audiologia, Otorinolaringoiatria e Genetica degli ospedali Regina Margherita, Molinette e Martini. Sono stati inclusi pazienti di età compresa tra 0 e 72 anni affetti da ipoacusia neurosensoriale o mista ad eziologia non definita. L'attività enzimatica dell'alfa-mannosidasi è stata misurata su campioni di sangue capillare su Dried Blood Spot (DBS) mediante LC-MS/MS.

Risultati: L'attività enzimatica è stata valutata con successo nel 92% dei 100 pazienti arruolati; l'8% dei campioni DBS non è stato analizzato per insufficienza del materiale raccolto. Tutti i valori osservati sono risultati superiori al cut-off di 2,2 μmol/L. L'attività enzimatica media è risultata pari a 33,6 μmol/L (DS 16), con mediana di 31,90 μmol/L e range 5,6–96,8 μmol/L.

Conclusioni: Sebbene non siano stati identificati casi positivi, lo studio conferma la fattibilità dello screening selettivo del difetto di alfa-mannosidasi mediante DBS nelle popolazioni a rischio. Nel nostro studio questo approccio si è rivelato semplice, minimamente invasivo e ben integrabile nel percorso diagnostico di tutti i pazienti con ipoacusia a eziologia non definita. Tuttavia, l'assenza di casi rilevati suggerisce che l'ipoacusia isolata da sola possa rappresentare un criterio di screening a rendimento relativamente basso, evidenziando la necessità di perfezionare ulteriormente le strategie di selezione per le popolazioni a rischio.

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italia, ha supportato questo progetto con un unrestricted grant. Il progetto è stato condotto in modo indipendente dallo sperimentatore.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 69 - IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE: UN CASO DI DIAGNOSI ALLA NASCITA

Chiara Colombo[2], Sara El Oksha[1], Manuela Gasparri[1], Daniela Civeriati[1], Juri Zuvadelli[1], Giuseppe Banderali[2], Cristina Pederiva[1]

1 Struttura Complessa di Pediatria, ASST-Santi Paolo e Carlo, **2** Università degli Studi di Milano

---

Introduzione: L'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) è la più frequente malattia genetica del metabolismo lipidico caratterizzata da ipercolesterolemia totale ed LDL fin dai primi anni di vita e

aterosclerosi precoce. HeFH è trasmessa con modalità autosomica semidominante e, in assenza di programmi di screening, rimane gravemente sotto-diagnosticata.

Metodi: riportiamo il raro caso di una diagnosi di HeFH alla nascita suggerito da un'anamnesi familiare positiva per ipercolesterolemia e CVD precoce (padre e cugino di primo grado affetti da FH in trattamento farmacologico; nonno paterno con infarto miocardico all'età di 34 anni). La probanda è nata presso il punto nascita della nostra SC di Pediatria e Neonatologia con peso e adattamento adeguati. Data la familiarità, in quarta giornata di vita è stato eseguito un profilo lipidico (mg/dL): CT 98, LDL-C 34, HDL-C 29, TG 109, Lp(a) 2. e avviata la analisi genetica.

Risultati: lo screening genetico ha rilevato la presenza in eterozigosi della variante patogenetica c.1466A>G a carico dell'esone 10 del gene LDLR, identificata anche nel padre e nel cugino. Durante il follow up è stato impostato un intervento dietetico-nutrizionale caratterizzato da allattamento materno fino agli 8 mesi di vita e divezzamento senza alcuna limitazione; dai due anni di vita è stata suggerita una condotta alimentare ad apporto lipidico controllato secondo modello mediterraneo, rinnovata e personalizzata nei successivi controlli L'accrescimento staturo-ponderale è sempre stato regolare; Il profilo lipidico si è mantenuto nei limiti fino ai 18 mesi di vita quando ha raggiunto valori aterogeni (mg/dL): CT 212, LDL-C 150, HDL-C 40, TG 110. All'età di 6 anni anni i valori si confermavano elevati (mg/dL): CT 250, LDL-C 194, HDL-C 43, TG 61 ed è stato pertanto pianificato l'avvio della terapia farmacologica.

Discussione/conclusioni: l'anamnesi familiare rappresenta uno dei punti chiave per la diagnosi precoce di HeFH, l'analisi genetica si conferma il gold standard non solo per la diagnosi del probando, ma anche per lo screening dei familiari, risulta inoltre fondamentale per supportare l'inizio della terapia farmacologica.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 72 - Integrazione precoce delle cure palliative pediatriche nelle malattie da accumulo lisosomiale: sviluppo e implementazione di un percorso multidisciplinare standardizzato

Paolo Laviola[1], Alessia Graziosi[1], Alessandra Pieroni[2], Benedetta Greco[3], Francesca Petreschi[2], Michele Salata[2], Carlo Dionisi Vici[1], Federica Deodato[1]

1 UOC Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **2** UOC Cure Palliative Pediatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **3** UOS Psicologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

---

INTRODUZIONE. Le cure palliative (CP) nelle malattie metaboliche ereditarie (MME) sono ancora ampiamente sottoutilizzate, nonostante la frequenza di condizioni life-limiting con elevata complessità assistenziale. I principali ostacoli all'attivazione precoce delle CP sono le barriere emotive e culturali dei clinici e, conseguentemente delle famiglie, che identificano le CP solo come interventi di fine vita. Sebbene in letteratura i criteri di eleggibilità alle CP pediatriche (CPP) siano chiari, mancano percorsi e timing condivisi di integrazione tra cure attive e CP, con un referral molto limitato (studio MetabERN 2025).

METODI. Sviluppare un percorso standardizzato per l'integrazione precoce delle CPP nelle Malattie Lisosomiali (LSD) attraverso un progetto pilota monocentrico, basato su riunioni d'equipe mensili, consulenze programmate, coordinamento tra i team malattie metaboliche e CPP. I criteri di eleggibilità sono stati definiti con un approccio multidisciplinare, adottando l'ACCAPED come strumento standardizzato.

RISULTATI. Nei primi 6 mesi, 14 su 85 pazienti hanno completato la valutazione multidisciplinare e 12 sono stati presi in carico dalle CPP con un tempo medio di 49 giorni tra eleggibilità e presa in carico. Tra i restanti casi uno ha rifiutato il percorso proposto e in uno non è stato possibile completare la presa in carico. In 5 pazienti è stata redatta la Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC); in due casi è stato attuato un accompagnamento in "end-of-life".

CONCLUSIONI. I risultati preliminari supportano la fattibilità di un modello strutturato di integrazione precoce delle CPP nelle LSD e suggeriscono che l'adozione di criteri condivisi di referral favorisca una presa in carico multidisciplinare tempestiva dei bisogni di cura dei pazienti e del nucleo familiare, volta al

miglioramento della qualità di vita e all'individuazione e alla condivisione dell'appropriatezza delle procedure, all'attivazione di interventi di supporto domiciliare. Il progetto propone un cambio di paradigma: da intervento terminale a modello integrato di "supportive care" lungo l'intera traiettoria di malattia in condizioni di inguaribilità e complessità assistenziale, nelle quali la PCC riteniamo possa costituire uno strumento chiave per la continuità assistenziale e l'appropriatezza di interventi. L'estensione del modello ad altri centri e MME ne consentirà la validazione su scala più ampia.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 73 - Deep Phenotyping e Caratterizzazione Neuroradiologica di un'ampia Coorte Internazionale di Pazienti con Disturbo di Sintesi della Prolina correlato a PYCR2

Ylenia Vaia[1], Fabio Bruschi[1], Filippo Arrigoni[2], Cecilia Parazzini[2], Imen Dorboz[3], Gianmarco Dalla Zanna[4], Luca Mattioni[4], Filippo Maria Santorelli[4], Francesco Gavazzi[5], Laura Adang[5], Adeline Vanderver[5], Odile Boespflug-Tanguy[3], Davide Tonduti[5]

1 C.O.A.L.A. (Centro per la Diagnosi e Cura delle Leucodistrofie), Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, **2** Unità Operativa Complessa di Radiologia Pediatrica e Neuroradiologia, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia, **3** Service de Neurologie Pédiatrique, DMU INOV-RDB, APHP, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France., **4** Unita Operativa Complessa di Medicina Molecolare, Neurogenetica e Malattie Neuromuscolari, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa, Italia, **5** Divisione di Neurologia, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, Stati Uniti

---

Introduzione: I disturbi della sintesi della prolina costituiscono un gruppo di condizioni ancora poco conosciute. *PYCR2* codifica per l'enzima P5C reduttasi che catalizza l'ultimo step di questa via biosintetica a livello mitocondriale. Varianti patogenetiche bialleliche di questo gene sono state associate ad un fenotipo leucoencefalopatico progressivo. I dati disponibili derivano tuttavia perlopiù da singoli case report o piccole serie, raccolti con strumenti eterogenei. Scopo di questo studio è approfondire lo spettro clinico, neuroradiologico e genotipico di una coorte multicentrica internazionale.

Metodi: Sono stati inclusi retrospettivamente pazienti con varianti in PYCR2, afferenti a quattro centri internazionali. I dati clinici, radiologici, neurofisiologici e genetici sono stati raccolti e armonizzati in un dataset condiviso; le risonanze magnetiche disponibili sono state analizzate secondo il protocollo standardizzato già in uso per altre leucodistrofie.

Risultati: Sono stati arruolati 17 pazienti. La microcefalia era presente nell'81% dei casi valutabili, il ritardo dello sviluppo/la disabilità intellettiva nel 100%, l'epilessia nel 63% e le difficoltà di alimentazione nell'88%. Tra gli 8 pazienti per cui erano disponibili dati di neuroimaging, il 75% presentava un quadro di mielinizzazione inadeguata per l'età, associato nell'88% dei casi a un corpo calloso sottile. Nell'88% dei casi era inoltre presente un quadro di atrofia cerebrale progressiva, già evidente nelle risonanze più precoci. Una valutazione longitudinale mediante RM era disponibile per 5 pazienti e ha mostrato in tutti un grado variabile di progressione della mielinizzazione, in parallelo all'atrofia cerebrale progressiva. L'EEG è risultato patologico nel 75% dei pazienti in cui era stato eseguito.

Conclusioni: La nostra serie permette di approfondire le caratteristiche cliniche e neuroradiologiche dei pazienti affetti da disturbo della sintesi della prolina correlato a *PYCR2*. Il pattern neuroradiologico osservato non è suggestivo per ipomielinizzazione, bensì per ritardo di mielinizzazione, associato a corpo calloso sottile. L'associazione con un quadro di atrofia cerebrale progressiva già evidente precocemente, insieme alla sintomatologia clinica (disabilità intellettiva severa ed epilessia) e alle caratteristiche EEG riscontrate, suggerisce che si tratti di una patologia primariamente neuronale con deficit mielinico secondario.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 76 - Trapianto epatico domino da donatore adulto con acidemia propionica: descrizione del primo caso a livello mondiale

Fabiana Sbrega[1], Michele Stecchi[2], Gaia Tabanelli[2], Michelle Santoni[1], Dorina Mita[1], Eleonora Capelli[2], Maria Cristina

Morelli[3], Matteo Cescon[4], Lucia Brodosi[2]

[1] Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Bologna, Italia, [2] Nutrizione Clinica e Metabolismo, IRCCS AOUBO, Bologna, Italia, [3] UO Medicina Interna per il trattamento delle gravi insufficienze d'organo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia, [4] UO Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia

---

INTRODUZIONE/BACKGROUND L'acidemia propionica (PA) è una malattia metabolica ereditaria causata da deficit di attività della propionil-CoA carbossilasi, enzima coinvolto nel metabolismo degli aminoacidi a catena ramificata e degli acidi grassi a catena dispari. L'accumulo di metaboliti tossici espone i pazienti al rischio di scompensi metabolici potenzialmente fatali e di progressivo coinvolgimento neurologico. Nei casi di inadeguato controllo metabolico con la terapia medica, il trapianto di fegato rappresenta una valida opzione terapeutica. Considerato che il fegato dei pazienti con PA generalmente è strutturalmente integro, ma affetto da un difetto enzimatico, e che tale difetto in un soggetto adulto ricevente può essere verosimilmente ben tollerato, almeno nel breve-medio termine, il trapianto epatico domino (DLT) si configura come una strategia potenzialmente utile per ampliare il pool di donatori, in un contesto di persistente carenza di organi disponibili. In letteratura è riportato un unico caso di DLT in pazienti con PA, eseguito in età pediatrica. Descriviamo il caso di una donna di 70 anni sottoposta a DLT per epatocarcinoma sviluppatosi su cirrosi epatica criptogenetica, che ha ricevuto un graft proveniente da un donatore adulto affetto da PA. Per quanto noto in letteratura, si tratta del primo caso di DLT con fegato proveniente da un donatore adulto affetto da PA. **METODI** I dati clinici sono stati raccolti durante le valutazioni effettuate in regime di ricovero e nel follow-up ambulatoriale multidisciplinare, nell'ambito della normale pratica clinica. È stato acquisito il consenso informato della paziente. **RISULTATI** Il DLT si è svolto in assenza di complicanze rilevanti. L'alimentazione per os è stata ripresa e ben tollerata, senza eventi avversi nel decorso postoperatorio. È stato osservato un lieve incremento dei livelli di acido propionico e di propionil-carnitina, privo di significato clinico e non associato a un aumentato rischio di complicanze a lungo termine. La paziente è stata sottoposta a DLT il 18/06/2024 e, al follow-up a due anni, non ha presentato episodi di scompenso metabolico. **DISCUSSIONE/CONCLUSIONI** Nel follow-up a due anni dal DLT, la procedura si è confermata sicura e priva di complicanze metaboliche clinicamente rilevanti. Sebbene sia necessario un follow-up serrato e prolungato, tale DLT si configura come una potenziale opzione terapeutica, un compromesso tra disponibilità di organo e rischio metabolico controllato.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 79 - Efficacia clinica e metabolica di Empagliflozin nel trattamento precoce della tubulopatia prossimale nella sindrome di Fanconi-Bickel: un case report

Benedetta Puglisi[1], Pierandrea Elefante[2], Simone Benvenuto[2], Giulia Gortani[2], Andrea Magnolato[2], Irene Bruno[2]

[1] Università degli studi di Trieste, Trieste, Italia, [2] IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italia

---

Introduzione La sindrome di Fanconi-Bickel (FBS) è una condizione rara causata da mutazioni autosomiche recessive nel gene SLC2A2, configurandosi come un difetto del trasporto transcellulare del glucosio mediato da GLUT2. Il conseguente accumulo intracellulare di glicogeno nel tubulo renale prossimale, nel fegato, nel pancreas e negli enterociti determina una severa tubulopatia prossimale, disregolazione glicemica e un grave ritardo di crescita staturo-ponderale. Il management tradizionale è prevalentemente sintomatico e spesso parziale. Evidenze recenti suggeriscono che gli inibitori SGLT2 possano ridurre il danno tubulare renale contrastando l'accumulo locale di glicogeno. **Metodi** Descriviamo il caso di una lattante nata da genitori consanguinei, con diagnosi genetica di FBS per omozigosi della variante c.1020T>G, p.(Tyr340*) nel gene SLC2A2. Fin dai primi mesi di vita la paziente ha presentato severa tubulopatia con importante poliuria (4-6 ml/kg/h) e sviluppo ponderale severamente compromesso (-4.29 DS sec. WHO). La poliuria è stata trattata con indometacina con parziale beneficio (diuresi contratta a 3-4 ml/kg/h). All'età di 4 mesi è stata avviata una terapia off-label con l'SGLT2-inibitore empagliflozin (1 mg/die, pari a 0.30 mg/kg/die), associata

a monitoraggio glicemico continuo e successiva introduzione di maizena nei pasti serali/notturni per ottimizzare il profilo glicemico. **Risultati** L'introduzione di empagliflozin ha determinato un rapido e significativo miglioramento dei principali outcome clinici e biochimici. Sul piano metabolico, si è assistito a un miglioramento della funzionalità tubulare con la normalizzazione della fosforemia, che ha permesso di sospendere la supplementazione orale di fosfati. L'impatto più dirompente ha riguardato la crescita ponderale: a fronte di un accrescimento basale estremamente stentato (circa 300 g/mese, peso basale 3.4 kg), l'avvio del farmaco ha indotto un immediato catch-up growth, con un guadagno di ben 640 g in soli venti giorni e il raggiungimento di 4.040 kg. **Conclusioni** Questo caso conferma l'efficacia e la tollerabilità di empagliflozin nel modulare la disfunzione tubulare renale nella FBS. L'avvio precoce del farmaco ha permesso di invertire il grave difetto di accrescimento e di stabilizzare i parametri biochimici espressivi del danno renale prossimale.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 80 - Deficit di cistationina β-sintetasi con positività per anticorpi antifosfolipidi: gestione di una gravidanza gemellare

Agnese De Giorgi[1], Sabrina De Leo[2], Martina Derme[3], Annamaria Gigliello[4], Teresa Giovanniello[5], Vincenzo Leuzzi[1], Francesca Nardecchia[1]

1 Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Italia, **2** Unità di Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I di Roma, Italia, **3** Dipartimento di Salute della Donna, del Bambino e di Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma, Italia , **4** Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Italia, **5** Unità di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I di Roma, Italia

---

Introduzione: Le donne affette da deficit di CBS possono presentare un aumentato rischio tromboembolico; per questo motivo, è raccomandata una profilassi antitrombotica durante il terzo trimestre di gravidanza e nel post-partum. Sebbene i casi riportati in letteratura siano limitati, gli esiti materno-fetali sono risultati favorevoli nei casi in cui sia stato ottenuto un adeguato controllo metabolico, talvolta mediante l'introduzione di trattamento dietetico specifico. Riportiamo il caso di una gravidanza gemellare bicoriale-biamniotica a esito favorevole.

Metodi: Presentiamo il caso di una donna di 30 anni con deficit di CBS, diagnosticato mediante screening familiare e confermato geneticamente (eterozigosi composta per c.833T>C [p.Ile278Thr] e delezione dell'esone 17 di *CBS*) in terapia con betaina anidra (6 g/die), calcio mefolinato (15 mg/die) e piridossina (250 mg/die). In fase preconcezionale veniva introdotta una dieta ipometioninica con supplementazione di miscele aminoacidiche prive di metionina. Lo screening trombofilico evidenziava presenza di anticorpi antifosfolipidi. Dopo concepimento spontaneo è stata avviata profilassi con acido acetilsalicilico ed eparina a basso peso molecolare.

Risultati: Il follow-up ha incluso monitoraggio clinico, ostetrico, nutrizionale e biochimico con determinazioni mensili di omocisteina totale e aminoacidi plasmatici/spot. Prima dell'ottimizzazione terapeutica l'omocisteina era >100 μmol/L. L'introduzione della dieta ipometioninica ha consentito il mantenimento di un adeguato controllo biochimico durante tutta la gravidanza (omocisteina totale 41,12 ± 8,59 μmol/L). I livelli di metionina su spot e plasmatici sono risultati rispettivamente 54,14 ± 27,10 μmol/L e 48,16 ± 9,10 μmol/L. A 35 settimane di gestazione la paziente è stata sottoposta a taglio cesareo d'urgenza per crisi ipertensiva, con nascita di due neonati sani.

Conclusioni: Nelle pazienti con deficit di CBS, linee guida internazionali raccomandano il mantenimento di un adeguato controllo biochimico mediante terapia farmacologica e dietetica personalizzata, con frequente monitoraggio biochimico e profilassi antitrombotica in base al profilo di rischio. Il nostro caso conferma come un approccio multidisciplinare, comprendente controllo metabolico, supporto nutrizionale specialistico e profilassi antitrombotica, possa consentire un esito materno-fetale favorevole anche in presenza di gravidanza gemellare e ulteriori fattori di rischio trombotico.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 81 - Wilson neurologica senza coinvolgimento epatico: due casi familiari con protratto follow-up.

Agnese De Giorgi[1], Francesca Nardecchia[1], Luca Sauro[2], Serena Galosi[1], Adriano De Santis[3], Vincenzo Leuzzi[1]

1 Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Italia, **2** Unità di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I di Roma, Italia, **3** Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma, Italia

---

Introduzione: La malattia di Wilson (MW) è una malattia autosomica recessiva del metabolismo del rame causata da varianti del gene *ATP7B* e caratterizzata da un ampio spettro fenotipico che comprende forme epatiche, neurologiche e miste. Sebbene siano state descritte presentazioni esclusivamente neurologiche, il coinvolgimento epatico è generalmente considerato parte integrante del processo patologico. Presentiamo due casi che supportano l'ipotesi che la forma neurologica della malattia di Wilson rappresenti un fenotipo distinto rispetto al coinvolgimento epatico.

Metodi: Sono stati raccolti dati clinici, neuroradiologici, genetici ed epatologici relativi a due fratelli affetti da MW. Particolare attenzione è stata rivolta all'evoluzione neurologica e alla presenza di eventuali segni di coinvolgimento epatico nel corso del follow-up.

Risultati: Il primo paziente, attualmente cinquantasettenne, esordì in età pediatrica con anemia emolitica Coombs-negativa, anelli di Kayser-Fleischer e alterazioni degli indici del metabolismo del rame. Sviluppò successivamente un quadro neurologico progressivo caratterizzato da disartria, ipomimia, discinesie orofacciali, tremore e lieve instabilità posturale. La RM encefalica evidenziava alterazioni dei nuclei lenticolari, dei talami e dei peduncoli cerebrali. La terapia chelante, seguita in modo discontinuo, determinò un parziale miglioramento clinico. La sorella, 58 anni, presentò dall'adolescenza disartria, scialorrea, disfagia e distonia della marcia, con successiva evoluzione verso distonia generalizzata. Entrambi i pazienti mostrano le varianti c.1739del (p.His580ProfsTer3) e c.3930C>G (p.Ser1310Arg) nel gene *ATP7B*. Nonostante la lunga durata della malattia, la scarsa aderenza terapeutica e, nel primo caso, una storia di abuso alcolico, non sono mai emersi segni clinici, biochimici o strumentali di significativo coinvolgimento epatico.

Conclusioni: L'assenza di coinvolgimento epatico in due pazienti con grave interessamento neurologico e follow-up pluridecennale suggerisce che la forma neurologica pura rappresenti una possibile espressione fenotipica della MW. La marcata dissociazione tra manifestazioni neurologiche ed epatiche supporta il ruolo di fattori modificatori, genetici o ambientali, nella determinazione del fenotipo clinico e della sua gravità. Identificare tali fattori potrebbe migliorare la stratificazione prognostica e favorire lo sviluppo di approcci terapeutici personalizzati.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 82 - Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) nella mucopolisaccaridosi di tipo I: esperienza multicentrica franco-italiana

Marco Scaglione[1], Alessandro La Rosa[2], Maria Cristina Schiaffino[2], Francesca Nastasia Perri[2], Anais Brassier[3], Samia Pichard[3], Juliette Bouchereau[3], Annalisa Madeo[2]

1 Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute Materno-Infantile, Università di Genova, Genova, Italia, **2** Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia., **3** Servizio di Malattie Metaboliche Pediatriche, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Cité, Parigi, Francia.

Background

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) rappresenta il trattamento di scelta per la forma severa della mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS I). Nonostante un attecchimento efficace, alcuni pazienti possono presentare una progressione delle manifestazioni somatiche. Il ruolo della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) oltre il periodo peri-trapianto rimane poco definito e le evidenze disponibili sono limitate.

Metodi

Studio retrospettivo multicentrico condotto presso l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini (Genova) e l'Hôpital Necker-Enfants Malades (Parigi). Sono stati inclusi pazienti con MPS I sottoposti a HSCT efficace, definito da attecchimento stabile e chimerismo completo, che hanno ricevuto ERT a lungo termine dopo il trapianto. Sono state analizzate le indicazioni cliniche che hanno motivato il mantenimento o la reintroduzione della terapia, la tollerabilità e l'evoluzione clinica.

Risultati

Sono stati inclusi cinque pazienti. In quattro casi l'ERT è stata reintrodotta diversi anni dopo l'HSCT per progressione delle manifestazioni somatiche, prevalentemente osteoarticolari e cardiorespiratorie; in un paziente la terapia è stata mantenuta continuativamente dopo il trapianto per scelta condivisa con la famiglia. Il trattamento è risultato ben tollerato in tutti i pazienti. Nel corso del follow-up, nei pazienti in cui l'ERT era stata reintrodotta per progressione sintomatica è stata osservata una favorevole evoluzione di alcune manifestazioni cliniche, in particolare della sintomatologia respiratoria legata alle apnee ostruttive del sonno, della mobilità e della tolleranza allo sforzo.

Discussione / Conclusioni

L'impiego dell'ERT a lungo termine dopo HSCT nella MPS I è raramente descritto in letteratura. La nostra esperienza amplia le limitate evidenze disponibili su questo approccio e suggerisce che il mantenimento o la reintroduzione dell'ERT possano essere presi in considerazione in pazienti selezionati con HSCT efficace e progressione delle manifestazioni somatiche, nell'ambito di una valutazione multidisciplinare e individualizzata.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 83 - Il deficit di tirosina idrossilasi va incluso nel work-up diagnostico delle paraparesi spastiche ereditarie.

Francesca Nardecchia[1], Agnese De Giorgi [1], Filippo Manti[1], Valentina Fedele[2], Silvia Santagata [2], Vincenzo Leuzzi [1]

1 Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Italia, **2** Unità di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I di Roma, Italia

---

Introduzione: Il deficit di tirosina idrossilasi (TH), enzima limitante la sintesi delle catecolamine, presenta un ampio spettro clinico correlato all'attività enzimatica residua. Le forme a esordio precoce si manifestano tipicamente con distonia-parkinsonismo dello sviluppo, mentre la paraparesi spastica rappresenta una modalità di esordio meno comune (12% dei casi). Presentiamo il profilo neurologico, biochimico e neurocognitivo di una paziente con tale fenotipo.

Metodi: Paziente nata da genitori non consanguinei dopo gravidanza e decorso perinatale regolari. Lo sviluppo motorio e linguistico è risultato inizialmente in ritardo (deambulazione autonoma a 3 anni, scarso equilibrio, frasi complete a 4 anni), con successiva apparente normalizzazione durante gli anni della scuola primaria. Dai 6 anni compariva progressivo impaccio nella deambulazione con fluttuazione diurna e peggioramento dopo sforzo, infezioni e stress. RM encefalo-midollare e studi neurofisiologici risultavano nella norma. Sono state eseguite valutazioni neurologica, neuropsicologica, genetica e biochimica.

Risultati: A 10 anni l'esame neurologico evidenziava un disturbo del movimento caratterizzato da paraparesi spastica, parkinsonismo e lievi posture distoniche agli arti superiori e inferiori durante il cammino. La valutazione cognitiva (WISC-IV) mostrava un QI totale di 112 (ragionamento percettivo: 115, comprensione

verbale: 112, memoria di lavoro: 106, velocità di elaborazione: 100). Valutazioni delle funzioni cognitive superiori evidenziavano una peculiare fragilità nel controllo attentivo e nella memoria visuo-spaziale. L'analisi genetica identificava le varianti c.1282C>T (p.Gln428Ter) e c.1318G>T (p.Ala440Ser) in eterozigosi composta nel gene *TH*. Lo studio liquorale evidenziava riduzione di HVA (76,3 nmol/L; v.r. 148–434) e 5-HIAA (49,4 nmol/L; v.r. 68–115), con rapporto HVA/5-HIAA conservato e lieve aumento della biopterina. Il trattamento con L-DOPA/carbidopa determinava miglioramento di rigidità, coordinazione e fluidità del cammino.

Conclusioni: Un ritardo neuroevolutivo transitorio può precedere l'esordio dei disturbi del movimento nel deficit di TH. La lieve deplezione dopaminergica osservata suggerisce soglie età-dipendenti differenti per le manifestazioni neuroevolutive e motorie. Il possibile profilo neurocognitivo associato al deficit di TH e l'effetto del trattamento sulle funzioni cognitive richiedono ulteriori approfondimenti.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 88 - Aspetti istopatologici del sistema nervoso centrale nella malattia di Pompe infantile classica: una revisione sistematica con rilevanza clinica

Martha Caterina Faraguna[2], Jan J.A. van den Dorpel[1], Robert M. Verdijk[3], Nadine A.M.E van der Beek[4], W.W.M. Pim Pijnappel[5], Serena Gasperini[2], Ans T. van der Ploeg[1], Johanna M.P. van den Hout[1]

[1] Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Department of Pediatrics, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, The Netherlands, **[2]** Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy, **[3]** Department of Pathology, section Neuropathology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, The Netherlands, **[4]** Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Department of Neurology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands, **[5]** Department of Clinical Genetics, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, The Netherlands

---

Introduzione: La malattia di Pompe infantile classica è la forma più grave della malattia di Pompe ed è caratterizzata dal coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC). Metodi: È stata condotta una revisione sistematica secondo le linee guida PRISMA dei reperti istopatologici del SNC nella malattia di Pompe infantile classica. Sono stati interrogati Embase, MEDLINE (Ovid), Web of Science e Cochrane Central fino al 16 dicembre 2025. Due revisori indipendenti hanno selezionato gli studi. Sono stati inclusi casi con cardiomiopatia ipertrofica, esordio entro 12 mesi e deficit di alfa-glucosidasi. Per descrivere il coinvolgimento del SNC è stato sviluppato uno score semi-quantitativo (0–3) basato sulla terminologia utilizzata dagli autori e applicato alle diverse regioni anatomiche. Risultati: Dei 3.734 record identificati, 39 articoli sono stati inclusi, per un totale di 49 pazienti, di cui 7 trattati con terapia enzimatica sostitutiva (ERT). L'età mediana all'autopsia era di 6 mesi (range 1,2–17,0) nei pazienti non trattati e di 12 mesi (range 7,5–21,0) nei trattati. Alterazioni istologiche sono state riscontrate in tutte le regioni del SNC, con distribuzione e gravità variabili. Le aree più frequentemente coinvolte erano la sostanza bianca cerebrale e cerebellare, il globo pallido, il nucleo dentato, i nuclei motori del tronco encefalico e i motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale. L'accumulo di glicogeno risultava severo negli astrociti e nei neuroni del globo pallido. Le strutture sottocorticali erano coinvolte più frequentemente rispetto a quelle corticali. Discussione: Questa revisione sistematica documenta un interessamento precoce ed esteso del SNC dai primi mesi di vita. Un dato rilevante è il notevole intervallo temporale tra le diffuse alterazioni neuropatologiche e la comparsa delle successive manifestazioni radiologiche, biochimiche e cliniche: le anomalie alla risonanza magnetica emergono generalmente tra i 2-3 anni, l'incremento dei biomarcatori neurologici intorno ai 5 anni e il declino cognitivo intorno agli 8 anni. Alla luce delle recenti descrizioni di epilessia e di segni di interessamento del motoneurone superiore, i nostri risultati suggeriscono un contributo congiunto di sostanza bianca e grigia al deterioramento neurologico. Questa revisione integra dati neuropatologici, clinici e sperimentali, ponendo le basi per nuove ipotesi patogenetiche sul coinvolgimento del SNC nella malattia di Pompe infantile classica.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 90 - Attività alfa-glucosidasi nel plasma e nei leucociti dopo infusione di alglucosidasi alfa e avalglucosidasi alfa nel contesto dello switch terapeutico nella malattia di Pompe infantile classica

Martha Caterina Faraguna[1], Viola Crescitelli[1], Alessia Cerizza[1], Marta Serafini[3], Edwin H. Jacobs[4], Marianne Hoogeveen-Westerveld[4], Ans T. van der Ploeg[2], Johanna M.P. van den Hout[2], Serena Gasperini[1]

1 Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia, **2** Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Department of Pediatrics, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands, **3** Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia, **4** Department of Clinical Genetics, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

---

Introduzione: Durante lo switch terapeutico da alglucosidasi alfa (AGLU) ad avalglucosidasi alfa (AVA) in cinque pazienti con malattia di Pompe infantile classica, abbiamo studiato l'attività enzimatica alfa-glucosidasi (GAA) dopo un'infusione di 40 mg/kg per valutarne la farmacocinetica (PK), determinare il tempo necessario affinché l'attività della GAA tornasse al di sotto dell'intervallo di riferimento e verificare se l'attività GAA nei leucociti fosse superiore dopo infusione di AVA rispetto ad AGLU, in considerazione del maggiore contenuto di mannosio-6-bis-fosfato di AVA. Metodi: L'attività dell'alfa-glucosidasi è stata misurata nel plasma (substrato 4-metilumbelliferil-α-D-glucopiranoside, MU) e nei leucociti (substrati glicogeno, Gn, e MU) fino a 7 giorni dopo l'infusione di AGLU e fino a 14 giorni dopo l'infusione di AVA. Sono stati calcolati i parametri farmacocinetici, tra cui attività di picco (Cmax), area sotto la curva (AUC) ed emivita (t½). Sono stati inoltre analizzati il tetrasaccaride urinario (U-Glc4) e la creatinchinasi (CK). Risultati: In quattro pazienti la frequenza infusionale è stata ridotta da settimanale a quindicinale. È stata osservata una riduzione dei livelli di CK e U-Glc4. La Cmax plasmatica era sovrapponibile tra i due trattamenti, mentre l'emivita e l'AUC risultavano inferiori per AVA. Nei leucociti, la Cmax si osservava più tardivamente rispetto al plasma, rientrava nell'intervallo di riferimento ed era simile per entrambi i trattamenti. Le attività enzimatiche misurate tra 7 e 14 giorni dall'infusione erano comparabili; tutti i valori di GAA nei leucociti scendevano al di sotto dell'intervallo di riferimento da nove giorni dall'infusione di AVA in poi. Conclusioni: Questi risultati preliminari mostrano livelli comparabili di attività dell'alfa-glucosidasi nel plasma e nei leucociti dopo un'infusione di 40 mg/kg di AGLU e AVA in pazienti con malattia di Pompe infantile classica. Sono necessari studi di coorte internazionali per determinare il regime terapeutico ottimale.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 98 - Valutazione della REMS per la stima del dispendio energetico a riposo e della composizione corporea: confronto con calorimetria indiretta, bioimpedenziometria ed equazioni predittive.

Serena Cipolletta[1], Rosa Sammarco[1], Maurizio Marra[1], Domenico Rendina[1], Veronica Abate[1], Simone Magelli[1], Andrea D'Aria[1], MIchelina Sibilio[2], Francesca Garofano[1], Angelo Tessitore[1], Antonio Barbato[1]

1 Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, **2** UOSD Malattie Metaboliche, AORN "Santobono-Pausilipon" IRCCS

Introduzione: La malattia di Gaucher (GD) è una rara patologia da accumulo lisosomiale causata dal deficit della β-glucocerebrosidasi, associata ad alterazioni del metabolismo energetico e della composizione corporea. Questo studio ha confrontato la Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS), la bioimpedenziometria (BIA), la calorimetria indiretta (IC) e le principali equazioni predittive per la valutazione del dispendio energetico a riposo (REE) e della composizione corporea nei pazienti con GD. Materiali e metodi: Sono stati arruolati 37 pazienti (24 donne, 13 uomini; età media 50,4 anni, range 21–79). Sono stati raccolti dati antropometrici, abitudini alimentari e livello di attività fisica. La massa grassa (FM) stimata mediante REMS è stata confrontata con quella ottenuta mediante BIA. Il REE derivato dalla REMS è stato confrontato con quello misurato mediante IC e con le stime ottenute mediante le equazioni di Harris–Benedict (HB) e Mifflin–St Jeor (MJ). L'accordo tra i metodi è stato valutato mediante coefficiente di correlazione intraclasse (ICC) e analisi di Bland–Altman. Risultati: Il 91% dei partecipanti presentava abitudini alimentari non salutari, l'83,8% conduceva uno stile di vita sedentario e il 27% era affetto da presarcopenia. Il BMI medio era di 26,6 kg/m². Il REE stimato mediante REMS ha mostrato un accordo moderato con la IC (ICC=0,514), mentre la migliore concordanza con la IC è stata ottenuta dall'equazione di MJ (ICC=0,705), seguita da HB (ICC=0,580). L'errore percentuale medio assoluto è risultato inferiore per

MJ (10,8%) rispetto a HB (14,3%) e REMS (17,2%). L'analisi di Bland–Altman ha evidenziato un bias sistematico tra IC e REMS, con valori di REE misurati mediante IC inferiori a quelli stimati dalla REMS. Tuttavia, il REE derivato dalla REMS ha mostrato un eccellente accordo con le stime di HB (ICC=0,941) e un buon accordo con quelle di MJ (ICC=0,828). Per la composizione corporea, la FM stimata mediante REMS ha mostrato una buona concordanza con la BIA (ICC=0,808), con bias minimo e assenza di errore proporzionale. Conclusioni: Nei pazienti adulti con GD, la REMS ha mostrato un accordo moderato con la calorimetria indiretta nella stima del REE e non ha superato le prestazioni delle equazioni predittive. Invece ha dimostrato una buona concordanza con la BIA nella valutazione della massa grassa, confermandosi un promettende strumento non invasivo per lo studio della composizione corporea.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 118 - PUO' L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE CONTRIBUIRE ALLA DIAGNOSI DELLE MALATTIE RARE

SABRINA PACI[1], GRAZIELLA SILVIA CEFALO[1], ALESSANDRA VERDE[1], JURI ZUVADELLI[1], SAMANTA CARBONE[1], IRENE TRIGGIANI[1], ANNALISA FINIZII[1], DANIELA CIVERIATI[1], GIUSEPPE BANDERALI[1]

1 1. SC Pediatria, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Dipartimento Materno-Infantile, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

---

Introduzione. Le malattie metaboliche ereditarie (MME) sono talvolta diagnosticate tardivamente a causa di rarità, eterogeneità clinica e ridotta esperienza del personale sanitario non specialista a cui si presentano. Recentemente gli strumenti basati sull'intelligenza artificiale (AI) sono divenuti risorse facilmente accessibili in autonomia dai pazienti al fine di interpretare i propri sintomi/segni, aprendo una nuova prospettiva nel percorso diagnostico delle malattie rare. Metodi. Nel biennio 2025-2026 il nostro Centro Clinico di Riferimento per le MME ha osservato diversi casi nei quali l'AI ha contribuito alla definizione diagnostica. Tre pazienti sono giunti all'osservazione dopo aver consultato autonomamente l'AI, con suggerimento di sospetta intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI): due fratelli, con avversione agli alimenti dolci fin dal divezzamento e vomito ricorrente dopo ingestione di fruttosio, e un adulto con manifestazioni analoghe che richiedeva all'AI uno schema alimentare specifico per l'attività sportiva agonistica. Nei tre casi la diagnosi è stata ritenuta altamente suggestiva e poi confermata dall'analisi molecolare. Un quarto paziente, con diagnosi infantile di HFI ma "lost at follow-up", ha consultato l'AI per riscontro di aumentata carbohydrate-deficient transferrin (CDT) alla sorveglianza sanitaria lavorativa, inizialmente attribuita ad un presunto abuso alcolico e poi ricondotto alla già nota patologia metabolica, favorendo la ripresa del percorso specialistico. Infine abbiamo confermato geneticamente la diagnosi di deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2 (CPT2) in un adulto con episodi ricorrenti dall'infanzia di astenia e crampi muscolari, talvolta con rabdomiolisi, con diagnosi infantile istopatologica di glicogenosi V, motivato a chiedere una rivalutazione specialistica dopo che l'AI aveva suggerito una differente miopatia metabolica tra le principali ipotesi diagnostiche. Discussione. I casi descritti evidenziano il ruolo emergente dell'AI come strumento di supporto nel percorso diagnostico delle MME. Sebbene l'AI possa favorire una maggiore consapevolezza dei pazienti riguardo i segni e sintomi presentati, e quindi contribuire a ridurre il ritardo diagnostico, il suo utilizzo in autonomia può esporre al rischio di autodiagnosi e/o cure inappropriate. Conclusioni. Una più ampia ed attenta integrazione dell'AI nella pratica clinica medica potrebbe favorire una diagnosi corretta e più tempestiva delle MME.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 124 - Terapia con empaglifozin e indometacina in un paziente con sindrome di Fanconi-Bickel

Madiha El Mechri[1], Maria Caprella[2], Carlo Dionisi-Vici[3], Barbara Ruggiero[4], Arianna Maiorana[3]

1 Scuola di Specializzazione in Pediatria, UNIVPM, Ancona, **2** Scuola di Specializzazione in Pediatria, UMG, Catanzaro, **3** UOC di Malattie metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **4** UOC di Nefrologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Introduzione

La sindrome di Fanconi-Bickel (FBS) è una rara malattia metabolica causata dal deficit di GLUT2, espresso in epatociti, beta-cellule pancreatiche e membrana basolaterale dell'epitelio intestinale e del tubulo renale. I pazienti presentano alterazione dell'equilibrio glicemico, epatomegalia e sindrome di Fanconi renale, calciuria e acidosi tubulare. Pertanto necessitano di effettuare dieta a ridotto contenuto di galattosio, e assumere supplementazioni di calcio, fosforo, bicarbonato e calcitriolo. Di recente 7 pazienti sono stati trattati con Empaglifozin, al fine di ridurre l'accumulo di glicogeno tubulare, ottenendo un miglioramento della tubulopatia renale.

Metodi

Presentiamo il caso di un bambino palestinese di 1 anno e 8 mesi con FBS, con esordio a 3 mesi di vita. Alla presa in carico, il bambino presentava scarso accrescimento, rachitismo da tubulopatia prossimale con glicosuria, fosfaturia, aminoaciduria, ipofosforemia, ipercalciuria, ipocalcemia, acidosi metabolica severa, epatomegalia, ed effettuava nutrizione enterale continua per ipoglicemia ricorrente. Presentava inoltre poliuria severa. Effettuava terapia sostitutiva con calcio, fosfato, calcidiolo, bicarbonato per os e aminoacidi ev. Presso la nostra UO il bambino è stato trattato con dieta iperglucidica addizionata con maizena e glycosade con normalizzazione del controllo glicemico. E' stata inoltre avviata terapia con Empaglifozin ad uso off-label alla dose di 0.3 mg/kg.

Risultati

La terapia con Empagliflozin ha consentito la sospensione delle supplementazioni di calcio e fosforo, con mantenimento di normali valori plasmatici (Ca 8.9 vs 10.2 mg/dl, p=0.032; P 3.69 vs 4.09 mg/dl, p=0.1; ALP 615 vs 474 UI/L, p=0.02; PTH 232 vs 44 pg/ml, p=0.69), e una importante riduzione della terapia con bicarbonato (20 vs 2,8 mEq/kg/die) nel primo mese di terapia. L'aminoaciduria si è ridotta del 46%. La poliuria si è mantenuta elevata nonostante aumento di Empagliflozin a 0.8 mg/kg. Pertanto è stata iniziata terapia con indometacina, che ha determinato una riduzione significativa della diuresi (da 15 a 7.5 mg/kg/h, p<0.001) con ripresa della crescita staturo-ponderale.

Conclusioni

La terapia con Empaglifozin è risultata efficace nel migliorare la tubulopatia renale, permettendo di sospendere le supplementazioni elettrolitiche e di ridurre la dose di bicarbonato. La terapia con indometacina ha permesso una significativa riduzione della diuresi, con conseguente ripresa della crescita.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 127 - Un caso di Alfa-mannosidosi trattato con terapia enzimatica sostitutiva con Velmanase alfa: valutazione dell'efficacia terapeutica a breve termine

Melissa Bellini[1], Maria Elisabeth Street[3], Salvatore Savasta[4], Giacomo Biasucci[5]

1 UOSD Genetica Clinica, Ospedale Guglielmo da Saliceto, AUSL Piacenza, **2** Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma , **3** Clinica Pediatrica, AOU di Parma, **4** Clinica Pediatrica, Università di Cagliari, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Cagliari, **5** UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, AUSL Piacenza

---

Introduzione: L'alfa-mannosidosi è una malattia ultra-rara da accumulo lisosomiale, autosomica recessiva, dovuta a mutazioni nel gene MAN2B1. Le manifestazioni sono variabili: immunodeficienza, anomalie scheletriche, dismorfismi facciali, ipoacusia, deficit graduale delle funzioni cognitive e del linguaggio, disturbi motori. La diagnosi si effettua con la misurazione dell'attività dell'alfa-mannosidasi acida, confermata dai test genetici. È indicativo l'aumento di oligosaccaridi urinari ricchi in mannosio. Le opzioni terapeutiche comprendono la terapia enzimatica sostitutiva.

Caso clinico: Riportiamo il caso di un paziente seguito in altro Centro per ritardo del linguaggio, ipoacusia neurosensoriale bilaterale grave, infezioni respiratorie, otiti ricorrenti, difetto interventricolare, accrescimento ai limiti inferiori della norma, lieve ritardo cognitivo, aspetti ipotrofici cerebrali e cerebellari, scoliosi. Esame obiettivo all'età di 16 anni: dismorfismi facciali, lieve impaccio motorio, astenia e facile affaticabilità, difficoltà di attenzione, limitazione dell'escursione articolare dei gomiti e deformità a carico delle dita delle mani. Accertamenti eseguiti: Analisi Array-CGH, analisi per ipoacusia: nella norma; dosaggio dell'attività dell'enzima alfa-mannosidasi: inferiore alla norma, analisi gene MAN2B1: confermava la diagnosi di Alfa-mannosidosi. Si iniziava pertanto la terapia enzimatica sostitutiva con Velmanase alfa al dosaggio di 1 mg/kg/settimana mediante infusione endovenosa. A 6 mesi dall'inizio della terapia enzimatica sostitutiva, si eseguiva una prima rivalutazione, con evidenza di miglioramento dei livelli di immunoglobuline sieriche e scomparsa dell'escrezione di oligosaccaridi urinari specifici. Si rilevava inoltre un miglioramento dell'elasticità muscolo-ligamentosa e della deambulazione, della percezione soggettiva del proprio stato di salute e della facile affaticabilità.

Conclusioni: Gli studi della letteratura mostrano riduzione degli oligosaccaridi sierici, livelli sierici di IgG aumentati in modo significativo, endpoint relativi alla funzionalità motoria e polmonare migliorati dopo 12 mesi di trattamento con Velmanase alfa in tutte le fasce d'età. Nel nostro caso il trattamento con la terapia enzimatica sostitutiva si è dimostrato sicuro ed in grado di rallentare la progressione delle manifestazioni cliniche non coinvolgenti il sistema nervoso centrale e di migliorare parametri immunologici e funzionali già dopo 6 mesi.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 131 - La gestione infermieristica della terapia enzimatica sostitutiva nelle malattie da accumulo lisosomiale: una scoping review. (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Paola Piovani[1], Silvia Gigante[3], Katia Pozzi[3], Alice Facchini[4], Maria Costabile[5], Veronica Barbara Sisti[3], Manuela Muselli[6], Laura Cantoreggi[3], Alice Ripamonti[3], Antonella Lainà[3], Annamaria Pagano[7], Anna Grazia Stefanelli[8], Federica Ambrosio[9], Luca Natale[2]

[1] Centro di coordinamento regionale malattie rare. ASUFC, Udine., **[2]** Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara., **[3]** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza., **[4]** Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano., **[5]** AORN Santobono-Pausilipon, UOSD Malattie Metaboliche, Napoli., **[6]** Azienda ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli, UOC Pediatria., **[7]** Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Policlinico di Bari., **[8]** Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano., **[9]** Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

Background. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) rappresenta il trattamento di riferimento per diverse malattie da accumulo lisosomiale. La sua gestione richiede competenze specifiche nella somministrazione infusionale, nel monitoraggio clinico, nella gestione delle reazioni avverse, nell'educazione terapeutica e nella continuità assistenziale. Nonostante il ruolo centrale dell'infermiere nella gestione dell'ERT, non è chiaro in quale misura la letteratura scientifica abbia approfondito gli aspetti specificamente infermieristici dell'assistenza. È stata pertanto condotta una scoping review per mappare le evidenze disponibili, identificando le principali aree di interesse e le eventuali lacune della letteratura a supporto dello sviluppo di buone pratiche infermieristiche condivise. **Metodi**. È stata condotta una scoping review secondo la metodologia del Joanna Briggs Institute (JBI), riportata in conformità alle linee guida PRISMA-ScR. La ricerca bibliografica è stata effettuata nelle banche dati PubMed, Scopus, CINAHL, Web of Science e Cochrane Library. Sono stati inclusi esclusivamente studi primari pubblicati negli ultimi cinque anni riguardanti la gestione dell'ERT nelle LSD. **Risultati**. Sono stati inclusi 75 studi. Le principali aree tematiche riguardano la sicurezza e la tollerabilità dell'ERT, la gestione delle reazioni infusionali, l'home infusion, l'autosomministrazione, la qualità di vita dei pazienti e dei caregiver, l'aderenza terapeutica e la continuità assistenziale. Tuttavia, solo pochi studi affrontano esplicitamente il ruolo dell'infermiere. Nella maggior parte delle pubblicazioni, gli aspetti assistenziali emergono indirettamente nell'ambito di studi focalizzati sull'efficacia, sulla sicurezza o sull'organizzazione del trattamento. **Conclusioni**. La revisione evidenzia un'importante lacuna nella letteratura riguardante il ruolo infermieristico nella gestione dell'ERT, a fronte della centralità dell'infermiere nella pratica clinica. Tali evidenze sottolineano la necessità di definire buone pratiche infermieristiche condivise, finalizzate a promuovere un'assistenza omogenea, il monitoraggio

clinico, l'educazione terapeutica, la continuità assistenziale delle persone con malattie da accumulo lisosomiale in trattamento con ERT.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 132 - Stratificazione mutazionale del gene PAH nell'area del Mediterraneo: tracciare le mappe storiche per orientarsi verso il fenotipo clinico e il rischio metabolico

Eleonora Meneleo[1], Ornella Tabaku[1], Ciro Leonardo Pierri[2], Anna De Grassi[3], Vito Di Tullio[1], Giulia Paterno[1], Donatella De Giovanni[1], Albina Tummolo[1]

1 Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, U.O. Malattie Metaboliche Ereditarie e Genetica Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, 70126 Bari, Italia. , **2** Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Via E. Orabona 4, 70125 Bari, Italia. , **3** Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Via E. Orabona 4, 70125 Bari, Italia.

Background - La Puglia e le limitrofe regioni dell'Italia meridionale presentano una complessa stratificazione genetica modellata dalle migrazioni storiche. La fenilchetonuria (PKU), causata da mutazioni nel gene PAH, funge da eccellente modello per l'epidemiologia molecolare. Questo studio mappa la distribuzione geografica delle varianti di PAH in un'ampia coorte dell'Italia meridionale, valutando la loro correlazione con i fenotipi clinici e con l'Indice di Massa Corporea (BMI) a lungo termine.

Metodi - È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo su 344 pazienti seguiti per almeno 10 anni. La caratterizzazione genetica si è evoluta dal sequenziamento Sanger al Next-Generation Sequencing (NGS), e i pazienti sono stati stratificati in cluster micro-geografici.

Risultati - Il panorama genetico è risultato dominato dalla mutazione missenso mild c.1208C>T (p.Ala403Val), legata al bacino Mediterraneo centro-orientale, la più frequente con 92 casi su 344 (27%). È stata osservata una significativa polarizzazione micro-geografica: c.1222C>T, legata alla forma classica della PKU, si è raggruppata nella Puglia centro-settentrionale, rispecchiando la storica migrazione normanno-sveva, mentre c.1066-11G>A risulta più frequente nell'area meridionale della regione, legata alle rotte del Medio Evo dell'epoca Bizantina. Al follow-up finale, i pazienti con le varianti di PKU classica provenienti da specifiche aree geografiche, hanno mostrato un rischio di obesità (BMI ≥25 kg/m2)più che raddoppiato (OR=2.66, CI95%= 0.89-7.95), rispetto a genotipi mild.

Conclusioni - La stratificazione mutazionale di PAH funge da riflesso contemporaneo delle mappe migratorie storiche. L'integrazione della mappatura regionale e genotipica fornisce una indicazione di gravità del fenotipo, in base alla provenienza geografica regionale, ottimizzando la gestione terapeutica e personalizzando il monitoraggio del rischio metabolico.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 133 - Correlazione genotipo-fenotipo nel deficit di fenilalanina idrossilasi: confronto con il sistema Allele Phenotype Value del database BIOPKU in una coorte dell'Italia meridionale

Donatella De Giovanni[1], Ornella Tabaku[1], Eleonora Meneleo[1], Giulia Paterno[1], Giada De Ruvo[1], Vito Di Tullio[1], Rosa Carella[1], Albina Tummolo[1]

1 Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, U.O. Malattie Metaboliche Ereditarie e Genetica Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, 70126 Bari, Italia.

Background. Il deficit di fenilalanina idrossilasi (PAH deficiency) rappresenta la principale causa di fenilchetonuria (PKU) ed è caratterizzato da una marcata eterogeneità clinica e genetica. Il database internazionale BIOPKU utilizza l'Allele Phenotype Value (APV) per predire il fenotipo metabolico a partire dal genotipo; tuttavia, le evidenze relative all'applicazione di questo approccio in ampie coorti italiane sono

ancora limitate. Obiettivi. Valutare la concordanza tra il fenotipo previsto mediante il sistema BIOPKU e il fenotipo clinico osservato nel corso del follow-up, nonché analizzare la distribuzione delle principali varianti del gene PAH nella popolazione studiata. Materiali e metodi. È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico comprendente 330 pazienti con diagnosi molecolare confermata di deficit di PAH, seguiti presso il Centro di Riferimento per le Malattie Metaboliche Rare della Regione Puglia. I pazienti sono stati classificati come iperfenilalaninemia (HPA), PKU lieve/moderata (mPKU) o PKU classica (cPKU) in base ai valori di fenilalanina rilevati allo screening neonatale. Per ciascuna variante è stato assegnato l'APV disponibile nel database BIOPKU; dopo la normalizzazione della nomenclatura secondo gli standard HGVS, è stato calcolato il Genotypic Phenotype Value (GPV) e confrontato con il fenotipo clinico osservato. La distribuzione geografica delle varianti è stata analizzata in base alla provincia o all'area territoriale di provenienza. Risultati. La coorte comprendeva 164 pazienti con HPA, 74 con mPKU e 92 con cPKU. Sono state identificate 98 varianti distinte su 548 alleli; c.1208C>T, c.1066-11G>A e c.898G>T rappresentavano complessivamente il 35,2% degli alleli. Un APV completo era disponibile per 242/279 genotipi valutabili (86,7%); l'analisi di concordanza è stata effettuata in 226 pazienti con dati abbinati completi. La concordanza complessiva era pari a 164/226 (72,6%): 106/123 (86,2%) nell'HPA, 5/45 (11,1%) nella mPKU e 53/58 (91,4%) nella cPKU. Le principali discrepanze riguardavano i fenotipi intermedi. Conclusioni. I risultati confermano l'utilità del database BIOPKU quale strumento di supporto alla correlazione genotipo-fenotipo nei pazienti con deficit di PAH, anche in una popolazione dell'Italia meridionale. L'integrazione dei dati clinici, biochimici e molecolari consente una stratificazione prognostica più accurata e può favorire un approccio terapeutico personalizzato.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 134 - Deficit di MTHFR da disomia uniparentale del cromosoma 1

Ornella Tabaku[1], Donatella De Giovanni[1], Eleonora Meneleo[1], Giulia Paterno[1], Giada De Ruvo[1], Vito Di Tullio[1], Rosa Carella[1], Simonetta Simonetti[2], Albina Tummolo[1]

1 Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, U.O. Malattie Metaboliche Ereditarie e Genetica Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, 70126 Bari, Italia. , **2** UOSD Screening Neonatale e Patologia clinica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, 70126 Bari, Italia.

Introduzione. Il deficit di 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) è una rara malattia autosomica recessiva del metabolismo dei folati, caratterizzata da iperomocisteinemia, ipometioninemia e grave interessamento neurologico a esordio precoce. La diagnosi tempestiva consente l'avvio di un trattamento specifico, in grado di migliorare significativamente la prognosi. La disomia uniparentale (UPD) rappresenta una causa rara di malattie autosomiche recessive e può determinare quadri di apparente discordanza nella segregazione familiare delle varianti patogenetiche. Metodi. Descriviamo il caso di un lattante richiamato dallo screening neonatale per ipometioninemia (4,64 µmol/L) e severa iperomocisteinemia (105 µmol/L) con riscontro all'esame obiettivo di scarso accrescimento e microcefalia. L'iter diagnostico ha incluso valutazione clinico-metabolica, analisi molecolare del gene MTHFR, Clinical Exome Sequencing (CES) in trio e analisi SNP-array. Risultati. L'analisi iniziale ha evidenziato l'omozigosi per il polimorfismo c.665C>T del gene MTHFR, reperto non sufficiente a giustificare il fenotipo osservato. Il CES ha successivamente identificato in omozigosi la variante likely pathogenic c.17521G>T del gene MTHFR, riscontrata in eterozigosi nel padre e assente nella madre. L'analisi SNP-array in trio ha dimostrato una disomia uniparentale paterna mista del cromosoma 1, con una regione isodisomica di 22,3 Mb comprendente il locus MTHFR, spiegando così l'omozigosi della variante. L'avvio precoce della terapia con betaina, acido folico e idrossicobalamina ha determinato un rapido miglioramento biochimico e clinico: alla dimissione l'omocisteina si riduceva a 75,9 µmol/L con recupero ponderale (4250 g). Al follow-up la metionina risultava normalizzata (40,11 µmol/L), con progressiva riduzione dell'omocisteina (53,7 µmol/L), vitamina B12 (1039 pmol/L) e folati (>100 ng/mL). Discussione e conclusioni. Il caso descritto sembrerebbe rappresentare la prima segnalazione di deficit di MTHFR conseguente a disomia uniparentale paterna del cromosoma 1. Il caso evidenzia il valore dell'integrazione tra dati clinici, biochimici e genetici e il ruolo complementare di CES e SNP-array nell'identificazione di malattie autosomiche recessive con segregazione familiare inattesa. Il riconoscimento della UPD consente inoltre un corretto counselling genetico, modificando sostanzialmente il rischio

riproduttivo rispetto al modello autosomico recessivo classico.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 135 - Somministrazione continua sottocutanea di idrossicobalamina tramite microinfusore in un neonato con deficit di Cobalamina C (cblC): efficacia clinica e gradimento familiare

Valeria Avveniente[2], Donatella De Giovanni[1], Eleonora Meneleo[1], Giulia Paterno[1], Rosa Carella[1], Vito Di Tullio[1], Giada De Ruvo[1], Antonella Lonero[1], Elvira Piccinno[1], Albina Tummolo[1]

1 1 Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, U.O. Malattie Metaboliche Ereditarie e Genetica Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, 70126 Bari, Italia. , **2** Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Via Amendola 207 , 70126 Bari, Italia.

Introduzione/Background. Il deficit di cobalamina C (cblC) è il più frequente difetto congenito del metabolismo intracellulare della vitamina B12 ed è caratterizzato da iperomocisteinemia e aciduria metilmalonica. La terapia prevede la somministrazione precoce di idrossicobalamina (OHB12), generalmente mediante iniezioni intramuscolari o sottocutanee, modalità gravate in epoca neonatale da difficoltà tecniche, scarso tessuto sottocutaneo e discomfort. Metodi. Il paziente è stato identificato mediante Screening Neonatale Esteso in seconda giornata di vita (acido metilmalonico 46,7 µmol/L; omocisteina 52,6 µmol/L). La diagnosi di cblC è stata confermata dall'identificazione delle varianti c.271dup e c.394C>T nel gene MMACHC. È stata avviata terapia orale con betaina, carnitina e acido folico. Per garantire una somministrazione stabile di OHB12 e ridurre lo stress e le difficoltà delle iniezioni ripetute, al 12° giorno di vita è stato posizionato un microinfusore per insulina Tandem t X2, impostato per l'infusione sottocutanea continua di OHB12 alla dose di 0,5 mL/24 ore. Risultati. Il follow-up fino al settimo mese ha documentato un significativo miglioramento del controllo metabolico, con riduzione dell'omocisteina plasmatica da 54,8 a 16,5 µmol/L e dell'acido metilmalonico a 0,88 µmol/L, con vitamina B12 pari a 915 pmol/L. È stato inoltre osservato un recupero della crescita staturo-ponderale, con passaggio di peso e lunghezza da valori inferiori al 3° al 25° percentile, associato a sviluppo psicomotorio adeguato. Ecografia transfontanellare e fundus oculi sono risultati costantemente nella norma. Il microinfusore ha eliminato il discomfort correlato alle iniezioni; la valutazione psicologica ha evidenziato elevata accettazione del dispositivo e buon adattamento familiare. Discussione/Conclusioni. L'infusione sottocutanea continua di OHB12 mediante microinfusore si è dimostrata efficace, sicura e tecnicamente praticabile nel trattamento neonatale del deficit di cblC. Tale strategia ha garantito un adeguato controllo metabolico e una somministrazione precisa dei piccoli volumi richiesti, superando le criticità anatomiche e il dolore associati alle iniezioni ripetute. Questo approccio può rappresentare una valida alternativa terapeutica, con potenziali benefici sulla qualità di vita del paziente e della famiglia.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 137 - Alcaptonuria in età pediatrica: revisione sistematica della manifestazioni cliniche e del regime terapeutico

Egidio Candela[1], Giulia Montanari[1], Giovanni Silva[2], Alessandro La Rosa[3], Federico Baronio[1], Giacomo Biasucci[4]

1 Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche; UOC Pediatria; IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, **2** Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, **3** UOC Clinica Pediatrica-Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova,, **4** Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

---

Introduzione: L'alcaptonuria (AKU) è una rara malattia metabolica autosomica recessiva dovuta al deficit di omogentisato 1,2-diossigenasi, con conseguente accumulo di acido omogentisico e progressiva deposizione tissutale. Sebbene le complicanze siano prevalentemente descritte nell'adulto, la storia naturale e la gestione

terapeutica in età pediatrica restano poco definite. Obiettivo dello studio è stato sintetizzare le manifestazioni cliniche, l'età di esordio e i trattamenti riportati nei pazienti pediatrici con AKU.

Materiali e Metodi: È stata condotta una revisione sistematica secondo le linee guida PRISMA, registrata su PROSPERO (CRD420251252496). Sono stati interrogati PubMed e Scopus includendo gli studi pubblicati fino al 31 dicembre 2025. Sono stati selezionati studi in lingua inglese relativi a pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni con diagnosi di AKU e dati clinici e/o di laboratorio individuali estraibili. Tre revisori hanno effettuato indipendentemente selezione, estrazione dei dati e valutazione della qualità metodologica.

Risultati: Sono stati inclusi 45 studi, per un totale di 192 pazienti pediatrici. L'età media alla diagnosi, disponibile in 136 casi, era di 6,0±5,2 anni. L'urina scura è la manifestazione più frequente (184/192; 95,8%). Le altre manifestazioni comprendevano artralgia (14,1%; esordio medio: 12,3 anni), coinvolgimento renale (9,4%; esordio medio: 5,8 anni), pigmentazione sclerale (7,3%; esordio medio: 11,8 anni), pigmentazione cutanea (6,8%; esordio medio: 13,0 anni), artrite ochronotica (4,2%) e ipoacusia (1,0%). Dati terapeutici erano disponibili per 101 pazienti: il 31,7% aveva ricevuto una dieta ipoproteica, il 30,7% l'acido ascorbico, il 5,9% entrambi e il 31,7% il nitisinone. Le dosi di nitisinone variavano da 0,2 a 2 mg/die; nei casi con dati disponibili è stata osservata una marcata riduzione dell'escrezione urinaria di acido omogentisico, senza eventi avversi segnalati.

Conclusioni: L'AKU presenta segni riconoscibili già in età pediatrica, con una progressione temporale dall'urina scura alle manifestazioni renali, pigmentarie e articolari. Dieta, acido ascorbico e terapie di supporto sembrano insufficienti a prevenire la deposizione dell'acido omogentisico. Sono necessari studi prospettici pediatrici per definire il timing, l'efficacia e la sicurezza del nitisinone e standardizzare il follow-up multidisciplinare.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 138 - La valutazione della Qualità di vita mediante l'utilizzo del PKU-QOL nei pazienti trattati con Pegvaliase : luci e ombre.

Chiara Cazzorla [1], Giacomo Gaiga [1], Christian Loro[1], Andrea Dorigato[1], Alessandro Burlina [2], Daniela Gueraldi[1], Elena Porcù[1], Alberto B. Burlina [1]

1 UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino. Azienda Ospedale, Università di Padova, **2** S.C. di Neurologia Ospedale "San Bassiano" , Bassano del Grappa (VI)

Background: La fenilchetonuria (PKU) è un errore congenito del metabolismo degli aminoacidi il cui trattamento d'elezione consiste in una dieta a basso contenuto di fenilalanina associata a miscele aminoacidiche. Sebbene il controllo metabolico rappresenti il principale indicatore di efficacia terapeutica, la valutazione dell'impatto del trattamento sulla qualità di vita (QoL) e sul benessere percepito dal paziente, costituisce un outcome fondamentale. Alla luce dell'evoluzione delle opzioni terapeutiche, è necessario valutare l'adeguatezza degli strumenti impiegati per misurare la QoL. Abbiamo valutato QoL e benessere percepito in pazienti adulti con PKU trattati con pegvaliase mediante PKU-QOL e un'intervista semi-strutturata, per verificarne l'utilità nei pazienti con completa liberalizzazione della dieta.

Metodo: Sono stati arruolati 7 pazienti adulti in trattamento con pegvaliase e completa liberalizzazione della dieta. Il PKU-QOL e l'intervista semi-strutturata sono stati somministrati prima della terapia e dopo 12 mesi. I risultati del PKU-QOL sono stati analizzati dominio per dominio e integrati con i dati qualitativi emersi dalle interviste.

Risultati: Il PKU-QOL mantiene importanti punti di forza: è uno strumento validato, standardizzato e fornisce dati quantitativi confrontabili nel tempo e analizzabili statisticamente, risultando utile per il monitoraggio della QoL e il confronto longitudinale. Tuttavia, l'analisi dei questionari, ha evidenziato alcuni limiti. Molti item sono stati sviluppati per pazienti in dietoterapia e risultano orientati al burden della dieta. Nei soggetti trattati con pegvaliase e completa liberalizzazione della dieta, emergono aspetti della QoL solo parzialmente esplorati dal questionario: recupero della spontaneità nelle relazioni sociali, cambiamento del

rapporto con il cibo, ridefinizione dell'identità e nuove sfide nella gestione della terapia. Tali aspetti risultano meglio valorizzati da un approccio qualitativo.

Conclusioni: Pur mantenendo un indiscusso valore come misura quantitativa standardizzata, il PKU-QOL potrebbe non essere sufficiente a descrivere l'esperienza dei pazienti trattati con pegvaliase e completa liberalizzazione della dieta. I risultati evidenziano la necessità di affiancare agli strumenti quantitativi delle valutazioni qualitative semi-strutturate e di promuovere così l'evoluzione dei patient-reported outcome affinché riflettano il nuovo paradigma terapeutico della PKU.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 140 - Linfoistiocitosi emofagocitica in COG6-CDG: alla ricerca di un nesso tra glicosilazione e sistema immune

Maria Caprella[1], Francesco Baldo[1], Madiha El Mechri[1], Laura De Nardi[2], Irma Capolupo[4], Serafina Lacerenza[5], Vito Mondì[5], Adele Fabiano[5], Giulia Tozzi[1], Francesca Romana Lepri[3], Carlo Dionisi-Vici[1], Andrea Dotta[4], Diego Martinelli[1]

1 UOC Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **2** UOC Reumatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **3** Unità di ricerca di citogenomica traslazionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **4** UOC Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **5** UOC Neonatologia e TIN, AO San Giovanni Addolorata, Roma

---

Background. Il difetto di COG6 è una rara CDG a interessamento multisistemico. Manifestazioni iperinfiammatorie, come linfoisticitosi emofagocitica (HLH) sono frequentemente riconosciute come parte del fenotipo. Presentiamo un nuovo paziente con COG6-CDG e HLH secondaria a decorso rapidamente fatale.

Metodi. Revisione retrospettiva dei dati clinici-laboratoristici, e confronto con la letteratura.

Risultati. Bambina nata da genitori pakistani consanguinei con insufficienza respiratoria neonatale, epatopatia colestatica, piastrinopenia e acidosi metabolica. Quadro RM di atrofia cerebrale e cerebellare. Pattern CDG di tipo II allo studio delle isoforme della transferrina. L'analisi molecolare confermava variante patogenetica in omozigosi in COG6 (c.1859T>A; p.Val620Asp). In 36ª giornata di vita rapido peggioramento clinico con lesioni cutanee infiammatorie e quadro soddisfacente i criteri diagnostici HLH-2004: febbre >38,5°C, citopenia bilineare (piastrinopenia e anemia), iperferritinemia, ipertrigliceridemia e ipofibrinogenemia, e modesto aumento di CXCL9 (1840 pg/ml). Nonostante trattamento immunomodulante con desametasone e anti IL-1 ad alto dosaggio il quadro è evoluto rapidamente verso insufficienza multiorgano e decesso a 54 giorni di vita.

Conclusioni. Ad oggi sono riportati 18 pazienti con COG6-CDG e manifestazioni iperinfiammatorie, prevalentemente caratterizzate da episodi febbrili ricorrenti solo parzialmente rispondenti ai criteri diagnostici per HLH; solo 2 pazienti manifestavano forme complete di HLH con risposta favorevole alla terapia corticosteroidea. Riportiamo il terzo caso di HLH conclamata in COG6-CDG e il primo caratterizzato da fenotipo severo con decorso fulminante refrattario a trattamento immunomodulante massimale. Questo caso supporta l'associazione tra COG6-CDG e disregolazione immunitaria mostrando che il fenotipo infiammatorio della malattia comprende anche forme acute e rapidamente fatali. L'assenza di manifestazioni ectodermiche nella nostra paziente suggerisce che il ruolo patogenetico sinora attribuito alla compromissione della barriera cutanea non sia indispensabile per lo sviluppo di un fenotipo infiammatorio severo. Possibili ipotesi fisiopatologiche includono glicosilazione difettosa dei recettori delle citochine, alterazioni del trafficking intracellulare e alterata sialilazione dei recettori inibitori delle cellule NK come Siglec-7 e Siglec-9, che richiedono glicani sialilati per trasmettere segnali inibitori.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 143 - Impatto del trapianto epatico in età infantile in quattro pazienti con Glicogenosi 1A (GSD1a) con fenotipo severo

Maria Caprella[1], Benedetta Greco[2], Silvia Maria Bernabei[3], Alessia Esposito[3], Deny Menghini[2], Diego Martinelli[1], Silvio Veraldi[1], Maria Sole Basso[1], Riccardo Cirelli[4], Marco Spada[4], Alberto Fratti[4], Andrea Pietrobattista[1], Carlo Dionisi-Vici[1], Arianna Maiorana[1]

1 UOC Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **2** UOS Psicologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **3** Dipartimento SITRA, UOS Riabilitazione Nutrizionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **4** UOC Chirurgia Epatobiliopancreatica, Trapianti di Fegato e Rene, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

---

Background. Per mantenere la normoglicemia, il trattamento della GSD1a richiede un elevato apporto di carboidrati con alto numero di pasti, causa di elevato burden di malattia. Il trapianto di fegato (LT) ha finora rappresentato l'opzione terapeutica elettiva per le complicanze tardive della malattia (cirrosi/adenomi epatici/carcinoma epatocellulare) mentre sono pochissimi i casi in cui è stato utilizzato per migliorare il controllo metabolico, soprattutto in bambini di età <4 anni.

Metodi. Quattro pazienti GSD1a con fenotipo severo ed esordio/diagnosi precoce (mediana 2 mesi, range 1–3), sono stati sottoposti a LT per esclusiva indicazione metabolica (mediana 1,4 anni, range 0,7–2). Come misure di esito sono stati confrontati pre-/post-LT parametri clinici, metabolici, la qualità di vita e lo stress genitoriale.

Risultati. Al follow-up (mediana 4 anni, range 0,5–5.5), la sopravvivenza dei pazienti e dell'organo trapiantato era del 100%. Tutti i pazienti mostravano post-LT una significativa riduzione del fabbisogno di glucosio (11,0 vs 7,0 mg/kg/min; p<0,05) per il mantenimento della normoglicemia e, nei 3 pazienti alimentati tramite sondino/gastrostomia, era stato possibile sospendere i supporti nutrizionali. Post-LT, i livelli ematici del lattato (2,9 vs. 1,8 mmol/L; p<0,001) e dei trigliceridi (447 vs. 140 mg/dL; p<0,001) risultavano significativamente ridotti con valori nei limiti della norma. Dal punto di vista auxologico, gli z-score del peso risultavano migliorati con mantenimento di una crescita saturale lineare e, in 2/4 pazienti sovrappeso/obesi, il BMI appariva normalizzato (z-score 2,6 vs −0,4). La qualità di vita (MetabQoL 40 vs 74, p=0,046) e lo stress genitoriale (PSI-SF 65 vs 32,5, p=0,024), risultavano significativamente migliorati post-LT, come anche l'interazione genitore-bambino (p=0,009) e la percezione delle difficoltà comportamentali del bambino (p=0,008).

Conclusioni. Il LT nei piccoli pazienti GSD1a con fenotipo severo ed elevato carico di malattia si è dimostrato una strategia sicura ed efficace per il controllo metabolico, il miglioramento dei parametri auxologici, della qualità di vita e dello stress genitoriale.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 148 - Malattia infiammatoria cronica intestinale in corso di glicogenosi di tipo III: caso clinico e revisione della letteratura

Alice Ranieri[1], Rita Ortolano[2], Egidio Candela[3], Elisa Bortolamedi[2], Giacomo Biasucci[5], Alice Rossi[4], Patrizia Alvisi[6], Federico Baronio[2]

1 Scuola di Specialità di Pediatria, Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy, **2** Unità Operativa di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, **3** 3Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, "Alma Mater Studiorum", Università di Bologna, **4** SSD Nutrizione Clinica e Metabolismo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, **5** Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, **6** Unità di Gastroenterologia Pediatrica, Ospedale Maggiore "Ca Pizzardi", Bologna

---

Introduzione La glicogenosi di tipo III (GSD III) è una malattia autosomica recessiva rara da deficit dell'enzima deramificante (gene AGL), con interessamento epatico, muscolare e cardiaco. L'associazione tra MICI e glicogenosi è ben documentata per il tipo Ib, riconducibile al difetto di G6PT (SLC37A4) e alla disfunzione neutrofila conseguente. Nelle altre forme le segnalazioni sono sporadiche e limitate quasi

esclusivamente alla GSD Ia; per la GSD III l'evidenza è puramente aneddotica. **Metodi** Descriviamo un caso clinico seguito presso il nostro Centro, con revisione narrativa della letteratura relativa alle MICI nelle glicogenosi non-Ib. **Risultati** Paziente di sesso femminile, giunta all'attenzione a 4 mesi per episodio critico in ipoglicemia, con ipertransaminasemia, epatomegalia e lieve ipertrofia ventricolare sinistra. L'analisi molecolare documentava varianti bialleliche in AGL (p.Trp1327Ter; p.Arg428Lys), confermando GSD IIIa. Avviata terapia dietetica con amido di mais crudo (UCCS), con buon controllo metabolico iniziale. A 3 anni ricovero per diarrea protratta con rettorragia e anemizzazione; escluse cause chirurgiche, infettive, allergiche e celiachia. L'endoscopia mostrava infiammazione diffusa e friabilità della mucosa colica; l'istologia orientava inizialmente verso enteropatia autoimmune. Introdotto sirolimus, sospeso dopo un mese per peggioramento della citolisi epatica (AST 497 U/L, ALT 712 U/L). Dopo switch a tacrolimus e adalimumab, con controllo inadeguato, la revisione istologica ha riformulato la diagnosi in pancolite ulcerosa, con successivo avvio di infliximab. Il decorso metabolico ha mostrato ipertransaminasemia persistente e progressiva transizione verso regime chetogenico, con miglioramento del profilo glicemico. **Discussione** Il meccanismo G6PT-dipendente della GSD Ib non è applicabile alla GSD III, in cui l'attività di G6PT è conservata. Ipotizziamo vie alternative: il deficit di AGL nei macrofagi intestinali potrebbe compromettere l'asse glicogenolisi-via dei pentoso fosfati e la produzione di NADPH, riducendo la clearance batterica mucosale; a ciò si aggiungono la disbiosi UCCS-associata, descritta anche nella GSD III, e una possibile disfunzione enterocitaria. Le ipotesi restano speculative e la causalità non è inferibile da un singolo caso, ma l'infiammazione intestinale merita approfondimento come possibile misconosciuta complicanza della GSD III.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 150 - La presa in carico della Fenilchetonuria in Italia: survey nazionale su percorsi assistenziali e scelte terapeutiche

Albina Tummolo[1], Simona Fecarotta[2], Anna Ardissone[3], Serena Gasperini[4], Vincenza Gragnaniello[5], Giancarlo Parenti[2], Francesca Pochiero[6], Davide Tonduti[7], Francesca Nardecchia[8]

1 UOC Malattie Metaboliche e Genetiche - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, **2** Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, **3** UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, **4** Centro "Fondazione Mariani" per le Malattie Metaboliche dell'Età Evolutiva, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, **5** UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, **6** SOC Malattie Metaboliche e Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze, **7** Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia / SC Neurologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, **8** UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia / Policlinico Umberto I, Roma

---

Introduzione: La fenilchetonuria (PKU) richiede una gestione complessa per prevenire complicanze neurologiche. Nonostante le terapie disponibili, il mantenimento dei target raccomandati di fenilalanina (Phe) rimane una sfida, evidenziando bisogni clinici insoddisfatti. Questo studio, basato su una survey del Gruppo di Lavoro SIMMESN per le Nuove Terapie, mappa la presa in carico e i percorsi assistenziali dei pazienti PKU in Italia per valutare l'eterogeneità delle pratiche e il controllo metabolico sul territorio. **Metodi:** È stata condotta un'indagine tramite questionario rivolta a 16 centri specialistici in 10 regioni italiane (Piemonte, Veneto, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Abruzzo, Puglia, Sicilia). La survey ha raccolto dati su: pazienti seguiti, composizione del team, protocolli del test di risposta a BH4 (sapropterina), approcci terapeutici e livelli di Phe al cut-off (mediana degli ultimi 6 mesi per gli adulti e degli ultimi 2 mesi per i pediatrici). **Risultati:** La survey ha coinvolto 2.463 pazienti. Il monitoraggio è affidato al medico specialista (pediatra in 13/16 centri), al dietista (15/16) e allo psicologo (9/16), con controlli da mensili (0-2 anni e gravidanza, 13/16) ad annuali nell'adulto (9/16). È emersa forte variabilità nel test BH4: eseguito nei primi mesi di vita o alla conferma molecolare (3/16), oppure a 3-5 anni in base al controllo metabolico (11/16); in 2 centri non si utilizza. La durata del test varia da 48 ore (7/16) a 28 giorni (3/16). La dieta a restrizione proteica è il trattamento predominante (fino al 98%). La sapropterina è impiegata per Phe tra 360 e 600 umol/L (con/senza dieta, max 75%). Negli adulti con Phe >600 umol/L, il Pegvaliase è usato in quota limitata (fino al 13%). La percentuale di pazienti con Phe >360 umol/L al cut-off varia dal 25% all'81% tra i

centri. **Discussione:** I risultati evidenziano disomogeneità nella gestione della PKU in Italia, specie nei protocolli del test BH4 e nelle scelte terapeutiche. L'elevata percentuale di pazienti con Phe >360 umol/L al cut-off conferma un importante bisogno clinico insoddisfatto e le difficoltà di aderenza e controllo metabolico a lungo termine. Tali evidenze sottolineano la necessità di opzioni terapeutiche innovative e forniscono una base concreta per promuovere l'armonizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici nazionali, garantendo standard assistenziali uniformi.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 154 - Ivosidenib reverte il fenotipo neurologico nella sindrome di Ollier con aciduria D-2-idrossiglutarica: proof-of-concept di una terapia di precisione

Giorgia Olivieri[1], Antonella Cacchione[2], Francesco Baldo[1], Maria Caprella[1], Stefania Colafati[3], Angela Mastronuzzi[4], Franco Locatelli[2], Carlo Dionisi-Vici[1], Diego Martinelli[1]

1 Unità Operativa Complessa di Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **2** Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Terapie Cellulari, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **3** Unità di Neuroradiologia Oncologica e Diagnostica per Immagini Avanzata, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **4** Area di Ricerca in Oncoematologia e Officina Farmaceutica conforme alle Good Manufacturing Practice (GMP), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

---

Background. La sindrome di Ollier è una rara encondromatosi multipla delle ossa lunghe e, talora, del basicranio, associata a morbilità neurologica e rischio di trasformazione in condrosarcoma. In alcuni pazienti essa è sostenuta da mutazioni somatiche attivanti di IDH1, responsabili della produzione di D-2-idrossiglutarato (D-2HG), oncometabolita che altera epigenetica e differenziazione cellulare. Ivosidenib è un inibitore selettivo di IDH1 mutato.

Metodi. Descriviamo una bambina di 8 anni con sindrome di Ollier e aciduria D-2-idrossiglutarica da mutazione somatica di IDH1, che presentava encondromi multipli degli arti e una lesione sfeno-clivale, con compressione delle strutture ipofisarie, del tronco encefalico e delle vie ottiche. Il quadro comprendeva epilessia focale farmacoresistente con crisi pluriquotidiane, deficit attentivi e riduzione dell'acuità visiva destra, con rischio di danno neurologico permanente. In assenza di alternative efficaci, è stato avviato ivosidenib off-label, 250 mg/die.

Risultati. Il trattamento è stato ben tollerato, senza eventi avversi. Il D-2HG è divenuto rapidamente non rilevabile, mantenendosi soppresso nel follow-up. Le crisi, inizialmente pluriquotidiane, sono quasi scomparse nei primi giorni, stabilizzandosi a circa una al mese; l'EEG si è normalizzato dopo un mese, consentendo la rimodulazione della terapia antiepilettica. Sono migliorate attenzione, partecipazione quotidiana e qualità di vita. L'acuità visiva destra è aumentata da 7/10 a 8–9/10, con 10/10 a sinistra. Le RM encefalo e whole-body hanno documentato stabilizzazione e successiva regressione volumetrica della lesione del basicranio, con riduzione dell'effetto compressivo e risparmio delle vie ottiche. La paziente è asintomatica per la massa clivale e non presenta piu' indicazione neurochirurgica; i potenziali evocati sono rimasti normali. Si è inoltre osservata una riduzione delle lesioni periferiche per numero, dimensioni e segnale.

Conclusioni. Ivosidenib ha determinato completa soppressione del D-2HG, rapida reversione del fenotipo epilettico, recupero attentivo e visivo e regressione delle lesioni craniche e periferiche. Il targeting del driver molecolare può quindi non solo arrestare la progressione della sindrome di Ollier IDH1-mutata, ma anche revertire manifestazioni neurologiche consolidate e indurre una risposta strutturale. Ivosidenib rappresenta una promettente strategia disease-modifying,da valutare in studi prospettici multicentrici.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 156 - Verso una nuova classificazione del deficit di cobalamina C e del difetto di epi-cobalamina nell'era dello screening neonatale

Giorgia Olivieri[1], Raffaele Simeoli[1], Francesca Romana Lepri[2], Sara Cairoli[1], Teresa Giovanniello[3], Antonio Novelli[2], Diego Martinelli[1], Carlo Dionisi-Vici[1]

1 Unità Operativa Complessa di Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **2** Laboratorio di Genetica Medica, Unità di Ricerca Traslazionale in Citogenomica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, **3** Unità di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I, Roma

---

Background. Il deficit di cobalamina C (cblC) è tradizionalmente classificato in forme a esordio precoce e tardivo. Tuttavia, l'introduzione dello screening neonatale (NBS) rende questa distinzione non più attuale, poiché l'identificazione di neonati asintomatici non consente di predirne il fenotipo clinico. Inoltre, l'evidenza che il trattamento con idrossicobalamina (OH-Cbl) parenterale ad alte dosi (0.5 mg/kg/d) migliori l'outcome biochimico e cognitivo nelle forme precoci complica la definizione della strategia terapeutica migliore.

Metodi. Sessantuno pazienti con difetto di cblC e epi-cobalamina sono stati stratificati per genotipo, fenotipo biochimico e clinico, modalità di diagnosi e risposta terapeutica. La dose di OH-Cbl è stata personalizzata per ottenere il più basso livello possibile di omocisteina plasmatica (Hcy).

Risultati. Sono state identificate 18 varianti genetiche e 22 genotipi in 58 pazienti cblC e 3 pazienti con deficit di epi-cobalamina. La variante più frequente è risultata c.271dup (61%), seguita da c.440G>C (9%). Dei 24/61 pazienti diagnosticati mediante NBS, 10 hanno ricevuto OH-cbl IM ad alto dosaggio, 12 a dosaggio standard (0.1 mg/kg/d) e 2, con fenotipo biochimico bordeline, a basso dosaggio orale (<0.1 mg/kg/day), ottenendo valori di Hcy al follow up di 24, 47 e 9 µmol/L rispettivamente. Nei 30/61 pazienti con diagnosi clinica pre-NBS sottoposti a trattamento standard (<0.3 mg/kg/d), la Hcy al follow-up era 62.3 µmol/L. Altri 7 pazienti, identificati incidentalmente o per screening familiare, hanno ottenuto una Hcy di 13 µmol/L con dosi di OH-Cbl parenterale di 0.003 mg/kg/d. Il genotipo correlava significativamente con la risposta terapeutica (p<0.001), identificando due cluster: Poor Responders (n=36; Hcy 60 µmol/L, età 15±6 anni), associati a genotipi tipici delle forme precoci, e Responders (n=13; Hcy 11 µmol/L, età 15±10 anni), associati a genotipi delle forme tardive o a fenotipi biochimici lievi. Nei pazienti con genotipo severo, il trattamento ad alte dosi ha consentito di ottenere nei primi anni di vita livelli di Hcy sovrapponibili a quelli dei Responders, definendo un terzo cluster: gli High Dose Treated (n=10; Hcy 25 µmol/L, età 3±6 anni).

Conclusioni. Questo studio propone una nuova classificazione del deficit di cblC ed epi-cobalamina nell'era del NBS, basata sulla combinazione di fenotipo biochimico, genotipo e risposta terapeutica, favorendo una migliore definizione diagnostica e un trat

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 165 - Chirurgia bariatrica e deficit di CPT2: da sfida metabolica a opportunità terapeutica

Francesco Tagliaferri[1], Francesca Menni[1], Simona Salera[1], Erika Siino[1], Elvira Verduci[1], Francesca Furlan[1]

1 Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Pediatria, Milano

---

Introduzione

Il deficit di carnitina palmitoiltransferasi II (CPT2) è un difetto della β-ossidazione degli acidi grassi a lunga catena, associato nella forma miopatica a intolleranza allo sforzo, mialgie e rabdomiolisi, spesso scatenate da digiuno, infezioni o stress metabolico. L'obesità severa può aggravare la limitazione funzionale, ma la chirurgia bariatrica pone criticità legate al rischio di catabolismo peri- e post-operatorio.

Metodi

Descriviamo una paziente di 40 anni con deficit di CPT2 [eterozigosi composta c.338C>T e c.451C>T; attività enzimatica pari a 1,3 nmol/(min·mg protein) (vn 9,0–22,6)], obesità severa (135 kg, BMI 47,8) e

frequenti episodi di rabdomiolisi (fino a CK 20.000 circa). Prima dell'intervento la paziente riferiva facile stancabilità, con necessità di fermarsi ogni circa 5 minuti di cammino. Dopo percorso metabolico-nutrizionale per ottimizzare apporti, presa in carico bariatrica con programmazione intervento. Indicazione a supporto peri-operatorio con glucosio ev; nel post-operatorio mantenimento di un apporto calorico almeno pari al metabolismo basale, l'utilizzo di alimenti poveri in LCT, olio MCT e maltodestrine per raggiungere i fabbisogni calorici, e il mantenimento del digiuno notturno abituale con spuntino serale, idealmente con amido di mais crudo.

Risultati

La paziente è stata sottoposta a posizionamento laparoscopico di bendaggio gastrico regolabile. Il decorso post-operatorio è stato caratterizzato da un episodio di iperCKemia in concomitanza di episodio febbrile (CK 800 U/l), trattato con infusione ev e risolto. A circa 7 mesi dall'intervento si è verificato un ulteriore lieve rialzo delle CK in corso di bronchite (CPK 746 U/l), risolto dopo supplementazione di maltodestrine. A 12 mesi dall'intervento la paziente ha ottenuto un calo ponderale complessivo di 30 kg, con incremento dell'autonomia nella deambulazione, ripresa di maggiore attività fisica e outcome psicologico molto positivo.

Discussione

Questo caso suggerisce che in pazienti selezionati con deficit di CPT2 e obesità severa la chirurgia bariatrica può rappresentare un'opzione terapeutica percorribile e potenzialmente utile per migliorare peso, mobilità, qualità di vita e benessere psicologico. La procedura richiede tuttavia attenta pianificazione e follow-up multidisciplinare, con strategie specifiche per prevenire digiuno prolungato, catabolismo e insufficiente apporto glucidico nel perioperatorio e nel follow-up.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 167 - Esordio precoce con iperammoniemia in acidemia metilmalonica con omocistinuria tipo cblC: oltre lo screening neonatale esteso

Francesco Tagliaferri[1], Francesca Furlan[1], Simona Salera[1], Elvira Verduci[1], Laura Bassi[2], Gabriella Araimo[2], Monica Fumagalli[2], Francesca Menni[1]

1 Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Pediatria, Milano, **2** Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Terapia Intensiva Neonatale, Milano

---

Introduzione

Lo screening neonatale esteso (SNE) consente la diagnosi presintomatica di molti errori congeniti del metabolismo, tra cui il difetto CblC; alcune forme severe possono esordire nei primi giorni di vita o presentare segni di danno già prenatale. Descriviamo il caso di una paziente con difetto cblC a esordio fulminante, con sintomi iniziali aspecifici e manifestazioni metaboliche atipiche.

Metodi

Analisi retrospettiva di dati clinici, biochimici, neuroradiologici e genetici di una neonata con acidemia metilmalonica con omocistinuria.

Risultati

In gravidanza segnalati iposviluppo fetale e microcefalia, la RM fetale documentava diametro fronto-occipitale e corpo calloso <3° percentile. Parto eutocico a 371 settimane, APGAR 9/10, SGA (2270 g) e microcefalia (CC 29 cm, -2,74 DS). Monitoraggio clinico nelle prime 12 h di vita, esame obiettivo, ecocardiografia ed ecografia cerebrale nella norma. Nei primi giorni suzione ipovalida e calo ponderale fino al 15%, ittero e comparsa graduale di acidosi metabolica, non risolta con somministrazione di pasti lattei. In 5° giornata, peggioramento metabolico, franca acidosi metabolica (pH 7,28 HCO3- 13,6, BE -11,2), rilevata iperammoniemia (picco 348 umol/L), per cui avviata

terapia d'urgenza con glucosio ev, scavenger, arginina, acido carglumico, carnitina, biotina e idrossicobalamina. Il profilo metabolico mostrava C3 6,47 µmol/L, C0 0,98 µmol/L, acido metilmalonico plasmatico (MMA) 844,22 µmol/L, MMA urinario >16000 mmol/mol creat, omocisteina 128,9 µmol/L e metionina 15 µmol/L, compatibili con acidemia metilmalonica con omocistinuria. L'analisi genetica identificava omozigosi c.271dupA su MMACHC. Decorso complicato da iperglicemia (picco 559 mg/dl) con elevato fabbisogno insulinico, apnee profonde, crisi elettriche bilaterali e grave encefalopatia. La RM encefalo al 10° giorno mostrava danno diffuso della sostanza bianca sovra-sottotentoriale, edema cerebrale e spettroscopia con picco di lattato. Seguivano enterocolite necrotizzante, coma, palliazione ed exitus al 13° giorno.

Discussione

Il caso evidenzia una forma neonatale fulminante di difetto cblC, con possibile danno prenatale ed esordio prima dell'esito dello SNE. L'iperammoniemia associata a iperglicemia refrattaria definisce un fenotipo metabolico aggressivo e suggerisce l'importanza di diagnosi e terapia precoci, oltre alla raccolta di campioni/genetica anche nei decorsi fatali per il counselling familiare e future opzioni riproduttive.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

ID: 168 - Pseudo-atassia da neuropatia motoria nel deficit di biotinidasi: una manifestazione rara ma reversibile

Francesco Tagliaferri[1], Alberto Cappellari[2], Agata Capodiferro[1], Elvira Verduci[1], Laura Saielli[3], Cristina Cereda[3], Francesca Menni[1]

1 Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Pediatria, Milano, **2** Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Neurologia Pediatrica, Milano, **3** Centro di Genetica Funzionale e Malattie Rare, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano

---

Introduzione

Il deficit di biotinidasi (BTD) è associato ad ampio spettro di manifestazioni, tra cui coinvolgimento neurologico, oculare, dermatologico e immunologico. Le manifestazioni neurologiche più comuni nei pazienti non trattati comprendono crisi convulsive ed ipotonia, oltre a ritardo dello sviluppo e atassia nei bambini più grandi. Metodi Descriviamo il caso di una bambina di 6 anni affetta da BTD, con diagnosi a 6 mesi, in paese estero, per quadro epilettico (omozigosi c.789C>G p. (Tyr263*) del gene BTD). Avviata biotina, interrotta a 2 anni di vita. Successiva comparsa di ritardo del linguaggio e dello sviluppo psicomotorio.

Risultati

La paziente accedeva al nostro PS a 4 anni, riferendo instabilità progressiva della marcia insorta da circa 2 mesi. L'esame neurologico evidenziava atassia e riduzione dei riflessi osteotendinei profondi, nistagmo. Alla RM encefalo simmetrica e sfumata iperintensità T2 periventricolare intorno ai recessi laterali del IV ventricolo e a livello dei peduncoli cerebellari medi, al passaggio bulbo-pontino e in sede bulbare posteriore; RM del midollo spinale nella norma. L'EEG mostrava frequenti punte occipitali bilaterali. L'EMG evidenziava marcata riduzione dell'ampiezza dei potenziali d'azione muscolari composti (CMAP), con studi di conduzione nervosa sensitiva normali, in accordo con un quadro di neuropatia motoria cronica. Agli acidi organici urinari profilo marcatamente alterato, con presenza di acido 3-OHisovalerico, 3-metilcrotonilglicina, acido metilcitrico e acido 3-OHpropionico. Dosaggio biotinidasi 0,95 u/L (v.n. > 3,2) Reintrodotta biotina alla dose di 10 mg due volte al giorno. Nei mesi successivi, la paziente mostrava un progressivo miglioramento della deambulazione, associato a un aumento dell'ampiezza dei CMAP fino a valori prossimi alla norma.

Conclusioni

Epilessia, ipotonia e atassia rappresentano manifestazioni neurologiche comuni nel BTD, mentre la neuropatia periferica è stata descritta raramente e, nella maggior parte dei casi, in forma lieve. Nel nostro caso, la manifestazione predominante era una grave neuropatia motoria, significativamente migliorata dopo la supplementazione di biotina. Suggeriamo che BTD debba essere incluso nella diagnosi differenziale delle neuropatie motorie pediatriche, soprattutto nei paesi dove non è disponibile lo screening neonatale, poiché riconoscimento e trattamento precoci possono determinare un significativo miglioramento clinico.

TOPIC: 4 - La psicologia e le malattie metaboliche ereditarie

ID: 62 - Aciduria glutarica tipo I late onset identificata nella madre con lo screening del neonato: analisi neuropsicologica e neuroradiologica e revisione della letteratura

(L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Anna Commone[1], Laura Veronelli[2], Mara Botti[1], Paolo Remida[3], Eleonora Grande[4], Giuseppe Vallar[5], Rossella Parini[1]

1 Unità Semplice Malattie Rare, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Gerardo IRCCS, Monza, **2** Dipartimento di Neuroriabilitazione, Casa di Cura IGEA, Milano, **3** Dipartimento di Neuroradiologia, Ospedale San Gerardo IRCCS, Monza, **4** IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli, Isernia, **5** Dipartimento di Psicologia, Università Milano-Bicocca, Milano

---

Introduzione. L'aciduria glutarica di tipo I (GA1) è una grave acidosi organica a esordio prevalentemente infantile. Le rare forme "late onset" (LO) esordiscono dopo i 6 anni di età con quadri clinici lievi/asintomatici. Oltre ai pazienti diagnosticati sulla base dei sintomi, oppure riconosciuti per screening familiare, stanno diventando numerose le donne affette asintomatiche, identificate attraverso lo screening neonatale esteso del figlio sano (Newborn Screening mother- NSm). Abbiamo studiato una paziente NSm, dal punto di vista neuroradiologico e neuropsicologico, associando una revisione della letteratura. Case Report. Anamnesi muta fino a 23 anni, quando, in corso di probabile sepsi a partenza da vie urinarie, presenta ipostenia e difficoltà deambulatorie regredite dopo 2 settimane. CT e RMN cerebrali, eseguiti in quell'occasione, mostrano ipoplasia fronto-temporale e ipotrofia corticale diffusa, con estese zone di iperintensità, confluenti della sostanza bianca periventricolare, noduli subependimali lungo le pareti dei ventricoli laterali e igroma cistico bilaterale temporale anteriore. Diagnosi di NSm GA1 10 anni dopo, alla seconda gravidanza: carnitina plasmatica bassa (1,49 uMol/L) e acido glutarico e 3-OH-glutarico elevati nelle urine. Variante c.1244-2A>C in omozigosi. Obiettività clinica e neurologica negativa eccetto macrocefalia (59 cm). RMN mostra, rispetto alla precedente, ipoplasia fronto-temporale bilaterale e ipotrofia corticale invariate, con lieve riduzione delle iperintensità della sostanza bianca periventricolare e noduli subependimali aumentati di volume ma non di numero. La valutazione neuropsicologica evidenzia lievi difficoltà nelle funzioni esecutive verbali (pensiero inferenziale) e nella memoria fonologica a breve termine. Discussione. Vi è una discrepanza tra gli scarsi deficit comportamentali dimostrati dall'approfondito studio neuropsicologico della paziente e l'estensione del danno cerebrale. Questo è anche suggerito dalla revisione della letteratura (PRISMA-Extension for Scoping Reviews) nei pochi pazienti studiati. Ciò potrebbe essere interpretato come conseguenza di meccanismi di neuroplasticità durante le fasi dello sviluppo. Questo caso di NSm 1) è l'unico che riporta un episodio neurologico acuto in età adulta (23 anni) con completa regressione dei sintomi e 2) mostra la sostanziale stazionarietà del quadro clinico e delle lesioni neuroradiologiche a 10 anni di distanza, in assenza di trattamento farmacologico.

TOPIC: 4 - La psicologia e le malattie metaboliche ereditarie

ID: 92 - L'interocezione nei pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU): uno studio preliminare (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Irene Ruffo[1], Stefania Ferraro [2], Maria Teresa Moricca[2], Chiara Quaranta[2], Erica Dolce[3], Maria Rapsomaniki [2], Liana Palermo [4], Daniela Concolino[2]

[1] Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi “Magna Graecia” di Catanzaro, [2] U.O.C di Pediatria Specialistica e Malattie Rare, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Renato Dulbecco”, Catanzaro., [3] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina, [4] Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi “Magna Graecia” di Catanzaro.

INTRODUZIONE Nonostante il trattamento dietetico precoce, i pazienti con fenilchetonuria (PKU) continuano a presentare difficoltà cognitive, in parte associate all’aderenza terapeutica. Tuttavia, alcuni domini risultano ancora scarsamente indagati. Un aspetto rilevante, finora poco studiato, riguarda la capacità di elaborare le informazioni corporee interne, ovvero l’interocezione, la cui compromissione potrebbe influenzare negativamente l’aderenza al trattamento. Il presente studio mira a valutare il funzionamento interocettivo in pazienti con PKU trattati precocemente e a esplorarne l’associazione con il controllo metabolico.

PAZIENTI E METODI Hanno preso parte allo studio 22 pazienti con PKU (età media = 23,7 ± 8,05 anni) e 36 controlli sani (età media = 22,6 ± 6,49 anni). Tutti i partecipanti hanno completato sia misure di performance (Heartbeat Counting Task,HCT) che self-report (Self-Awareness Questionnaire, SAQ, e Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, MAIA) per valutare le diverse dimensioni dell’interocezione: accuratezza (IAcc), consapevolezza (IAw) e sensibilità interocettiva di stato e di tratto (ISeS, ISeT). Nei pazienti sono stati inoltre raccolti i valori plasmatici di Phe.

RISULTATI I pazienti hanno riportato punteggi significativamente inferiori rispetto ai controlli al SAQ, sia per le sensazioni viscerali (Fattore 1) sia per quelle somatosensoriali (Fattore 2). Inoltre, l’analisi di correlazione parziale di Spearman, controllando per l’età, ha mostrato che concentrazioni plasmatiche più elevate di Phe erano associate a punteggi inferiori nel sottoscala *Not-Distracting* del MAIA.

CONCLUSIONE Questi risultati preliminari suggeriscono una ridotta sensibilità interocettiva di tratto nei pazienti con PKU. All’interno del gruppo PKU, livelli più elevati di Phe risultano associati a punteggi inferiori nel sottoscala *Not-Distracting*, indicando che una maggiore tendenza a ignorare le sensazioni corporee spiacevoli sia associata a un controllo metabolico non ottimale. Tali evidenze preliminari potrebbero avere implicazioni per lo sviluppo di interventi di supporto volti a migliorare l’autoregolazione e l’aderenza terapeutica.

TOPIC: 4 - La psicologia e le malattie metaboliche ereditarie

ID: 128 - Sicurezza e gradimento di aminoacidi neutri a lunga catena (LNAAs) a rilascio prolungato in pazienti con fenilchetonuria non aderenti al trattamento dietetico (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Albina Tummolo[1], Annamaria Dicintio[1], Rosa Carella[1], Giulia Paterno[1], Giada De Ruvo[1], Alberto Gaeta[2], Vito Di Tullio[1], Donatella De Giovanni[1]

[1] Department of Metabolic Diseases and Clinical Genetics, Giovanni XXIII Children Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, Bari, Italy, [2] Radiology Unit, Giovanni XXIII Children Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, Bari, Italy

---

Background: L’aderenza al trattamento dietetico rappresenta una criticità negli adolescenti e negli adulti con fenilchetonuria (PKU). Gli aminoacidi neutri a lunga catena (LNAAs) competono con la fenilalanina (Phe) per il trasporto attraverso la barriera emato-encefalica, riducendone potenzialmente l’ingresso nel cervello. Metodi: Studio osservazionale prospettico, in aperto, su adolescenti e adulti con PKU non aderenti alla dieta, trattati con LNAAs a rilascio prolungato (srLNAAs) per un anno. L’analisi ad interim a 6 mesi ha valutato sicurezza e gradimento in 13 pazienti (16-40 anni; Phe ≥600 µmol/L) trattati con srLNAAs (0,75-1 g/kg/die). Risultati: Il retrogusto associato ai tradizionali sostituti aminoacidici (rAA) è stato riportato dal 38,5% dei pazienti e si è ridotto al 16,7% e allo 0% rispettivamente dopo 3 e 6 mesi; due pazienti lo hanno ritenuto correlato agli srLNAAs a 3 mesi e nessuno a 6 mesi. Il reflusso associato agli rAA è diminuito dal 38,5% al 16,7% e al 30%

rispettivamente a 3 e 6 mesi ed è stato attribuito agli srLNAAs da un solo paziente. La diarrea è passata dal 38,5% con gli rAA al 16,7% e al 20% a 3 e 6 mesi con gli srLNAAs, senza che alcun episodio fosse ritenuto correlato a questi ultimi. Il dolore addominale è stato riportato dal 7,7% dei pazienti durante l'assunzione di rAA e dal 25% e 10% rispettivamente a 3 e 6 mesi; un solo paziente lo ha attribuito agli srLNAAs a 3 mesi e nessuno a 6 mesi. La modalità di assunzione degli srLNAAs è stata giudicata "molto semplice/semplice" dal 72,7% dei pazienti a 6 mesi, rispetto al 15,4% con gli rAA. Il gusto degli srLNAAs è stato descritto come "insapore" dal 63,6% dei pazienti, "lieve/non particolarmente sgradevole" dal 27,3% e "forte e sgradevole" dal 9,1%. L'odore è stato definito "assente" dal 18,2%, "lieve/non particolarmente sgradevole" dal 63,6% e "presente e lievemente sgradevole" dal 18,2%. La consistenza è stata giudicata "per nulla o lievemente sgradevole" dal 91% dei pazienti e "sgradevole" dal 9%. Nel corso dei primi 6 mesi sono stati segnalati tre eventi avversi (miochimia palpebrale, edema periferico a gambe e piedi e cefalea), tutti valutati clinicamente come non correlati all'assunzione degli srLNAAs. Conclusioni: I dati preliminari indicano che la supplementazione con srLNAAs è ben accettata e presenta un favorevole profilo di sicurezza nei pazienti con PKU non aderenti al trattamento dietetico, senza incremento dei disturbi gastrointestinali.

TOPIC: 4 - La psicologia e le malattie metaboliche ereditarie

ID: 130 - Impatto psicologico dello screening neonatale per il deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi: l'esperienza dei genitori

Giacomo Gaiga[1], Chiara Cazzorla[1], Vincenza Gragnaniello[1], Elena Porcù[1], Daniela Gueraldi[1], Andrea Puma[1], Christian Loro[1], Andrea Dorigato[1], Mara Doimo[2], Leonardo Salviati[2], Alberto B. Burlina[1]

1 U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale-Università di Padova, 35128 Padova, Italia, **2** Unità di Genetica Clinica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, 35128 Padova, Italia

---

Background Il deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (3-MCCD) è una malattia metabolica caratterizzata da un ampio spettro clinico, da soggetti asintomatici a casi di grave scompenso metabolico. L'introduzione dello screening neonatale (NBS) esteso ha permesso di identificare un numero elevato di individui asintomatici con 3-MCCD, generando dibattito sulla sua inclusione nei pannelli di screening. Al fine di informare le decisioni politiche e sanitarie relative all'inclusione del 3-MCCD nei programmi di NBS, abbiamo valutato gli esiti clinici a lungo termine dei neonati risultati positivi in un decennio di esperienza di screening nel Nord-Est Italia, nonché l'impatto psicologico sui loro genitori.

Metodi Tra il 2014 e il 2025 sono stati sottoposti a NBS 336.668 neonati, di cui 9 sono risultati affetti da 3-MCCD. Questi neonati sono stati sottoposti a valutazioni cliniche e biochimiche annuali, inclusi il profilo di acilcarnitina su campione di sangue, carnitina libera nel plasma e analisi degli acidi organici urinari. A tutti i bambini affetti è stato fornito un protocollo di emergenza per la gestione delle malattie intercorrenti. Inoltre, è stato sviluppato un questionario ad hoc per valutare l'impatto psicologico della diagnosi di 3-MCCD sui genitori.

Risultati Durante il follow-up (età media all'ultima visita: 4,2 anni), un paziente ha manifestato uno scompenso metabolico durante una malattia intercorrente, che è stato prontamente trattato. 5 pazienti hanno sviluppato una carenza di carnitina, che ha richiesto una terapia sostitutiva, 1 paziente ha mostrato ritardo psicomotorio transitorio e 1 paziente scarsa crescita. L'assessment psicologico ha evidenziato un elevato impatto psicologico iniziale sui 14 genitori, che è poi diminuito nel tempo. Le maggiori criticità riguardavano la comunicazione iniziale e la difficoltà di comprendere informazioni tecniche. Tutti i genitori hanno supportato il programma di NBS per la 3-MCCD.

Conclusioni Il NBS per il 3-MCCD ha consentito l'identificazione precoce e la gestione dei soggetti affetti, evitando così gravi scompensi metabolici. Sebbene la diagnosi comporti un iniziale carico emotivo per i genitori, tale impatto diminuisce nel tempo grazie alla presa in carico multidisciplinare. Tutti i genitori hanno

sostenuto con forza il programma di NBS. Pertanto, i benefici a lungo termine dello NBS per il 3-MCCD sembrano superare gli svantaggi dell'impatto psicologico.

TOPIC: 4 - La psicologia e le malattie metaboliche ereditarie

ID: 170 - Vulnerabilità emotiva e rischio psicopatologico in pazienti pediatrici con malattia metabolica ereditaria: uno studio caso-controllo monocentrico

Pamela Massa[1], Alice Dianin[1], Aurora Favaro[1], Davide Mattei[1], Irene Cunial[1], Gaetano Cantalupo[2], Giorgio Piacentini[3], Laura Rubert[1]

1 Centro Regionale per lo Screening Neonatale, la Diagnosi e il Trattamento delle Malattie Metaboliche Ereditarie, U.O.C. Pediatria C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italia , **2** Centro per la Ricerca sull'Epilessia in Età Pediatrica (CREP); U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, Italia; Sezione di Biomedicina Innovativa, Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione, Università di Verona, **3** U.O.C. Pediatria C, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona, Verona,Italia

---

Introduzione/background: Le malattie metaboliche ereditarie (MME) sono un vasto e complesso gruppo di patologie genetiche rare, la cui diagnosi e gestione terapeutica hanno un impatto significativo sulla qualità di vita e sulla salute mentale dei pazienti e delle famiglie. In particolare, disturbi internalizzanti vengono riconosciuti come manifestazioni cliniche correlate alla patologia e alla complessità dei trattamenti. L'obiettivo dello studio è indagare la presenza di questi disturbi in pazienti con MME in dietoterapia rispetto ad un gruppo di soggetti sani. **Metodi:** studio osservazionale caso-controllo presso un centro di riferimento regionale MME (anni 2025-2026). Criteri di inclusione per il gruppo pazienti: età 8-18 anni, diagnosi di MME, terapia dietetica, QI≥84. Criteri di inclusione per il gruppo di controllo: età 8-18 anni, assenza di patologie, alimentazione libera, sviluppo adeguato per età. Entrambi i gruppi hanno completato le Scale SAFA: Ansia, Sintomi somatici e ipocondria, Depressione, Ossessivo-compulsivo, Disturbi alimentari psicogeni; Aspetti psicologici (paura della maturità, perfezionismo, inadeguatezza). **Risultati:** inclusi nel campione 54 soggetti: 27 pazienti (5 aminoacidopatie, 12 difetti della beta ossidazione, 7 difetti dei carboidrati, 3 acidurie organiche; età M 10,5 anni DS 3,2; 59% maschi; 67% con diagnosi da SNE; 74% a rischio scompenso metabolico) e 27 controlli sani (età M 11 DS 3,12; 41% maschi). L'indagine psicologica con Scale SAFA ha rilevato punteggi che si discostavano dalla norma nel 59% dei pazienti (16/27: 11/27 a rischio, 5/27 clinici), a fronte del 18,5% nel gruppo di controllo (1/27 a rischio, 4/27 clinici). Il confronto statistico tra i due gruppi ha rilevato differenze significative nelle seguenti sottoscale: ansia da separazione ($p<0,05$), sintomi somatici ($p<0,01$), pensieri ossessivi ($p<0,05$), compulsioni-rituali ($p<0,01$), rupofobia/contaminazione ($p<0,01$), ordine-controllo($p<0,01$), condotte bulimiche ($p<0,01$) condotte anoressiche ($p<0,05$). Nelle Scale totali: Sintomi somatici e ipocondria ($p<0,01$) e Ossessivo-compulsivo ($p<0,01$). **Discussione/conclusioni:** i pazienti affetti da MME presentano una significativa vulnerabilità psicologica rispetto ai controlli sani. Tale tendenza necessita di ulteriori dati e di un campione maggiore per essere confermata, tuttavia, si evidenzia l'importanza di implementare un follow up psicologico sistematico e precoce per prevenire l'insorgenza di condizioni patologiche.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 9 - Quanto sono affidabili i Large Language Models nella dietetica per malattie metaboliche ereditarie Uno studio comparativo su risposte a domande patient-like.

Martina Tosi[1], Marta Muscarella[2], Giorgia Gugelmo[3], Alex Pinto[4], Marta Suárez González[5], Soraia Poloni[6], Alexander Höller[7], Veronica Perico[8], Aurora Favaro[9], Alessandra Tavian[10], Andrea Belvedere[11], Alice Dianin[9]

1 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Gruppo di Lavoro Dietetica e Nutrizione SIMMESN, **2** Unità di Dietetica, IRCCS Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze, Italia; Gruppo di Lavoro Dietetica e Nutrizione SIMMESN, **3** Divisione di Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova, Italia; Gruppo di Lavoro Dietetica e Nutrizione SIMMESN, **4** Dipartimento di Dietetica, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, Regno Unito, **5** Dipartimento di Pediatria, Hospital Universitario Central de Asturias,

Oviedo, Spagna; Ricerca Pediatrica, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Spagna, [6] Servizio di Nutrizione e Dietetica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasile, [7] Divisione di Nutrizione e Dietetica, University Hospital Innsbruck, Innsbruck, Austria; Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, UMIT TIROL – University for Health Sci, [8] Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Italia; Gruppo di Lavoro Dietetica e Nutrizione SIMMESN, [9] Centro Regionale per lo Screening Neonatale, Diagnosi e Trattamento delle Malattie Metaboliche Ereditarie e delle Malattie Endocrine Congenite, Unità Pediatrica C, Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, Verona, Italia; Gruppo di Lavoro Dietetica e Nutrizione SIMMESN, [10] SOSD Professioni Sanitarie Tecniche – Dietista e Centro Regionale di Coordinamento per le Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, Italia; Gruppo di Lavoro Dietetica e Nutrizione SIMMESN, [11] Ricercatore indipendente in Intelligenza Artificiale, Verona, Italia

---

Background: I large language models (LLMs) possono risultare attrattivi per i pazienti grazie a risposte gratuite e rapide. La loro affidabilità è compromessa da fenomeni di “allucinazione” e da algoritmi non trasparenti, con rischi per la sicurezza nella gestione delle malattie metaboliche ereditarie (MME). Questo studio ha l’obiettivo di confrontare le risposte di quattro LLMs gratuiti a domande create, simulate e valutate in 5 Paesi diversi, relative alla gestione dietetica delle MME. Materiali e metodi: Quattro LLMs gratuiti (ChatGPT,GitHub Copilot,Gemini e Claude) sono stati valutati mediante 30 domande simulate patient-like (n.10=fabbisogni nutrizionali,n.5=pianificazione dietetica,n.5=supplementazioni, e n.10=monitoraggio), sviluppate da tre dietisti esperti in MME. Nel marzo 2026, ciascuna domanda è stata sottoposta indipendentemente tre volte a ciascun LLM, senza fine-tuning, da un secondo gruppo di tre dietisti esperti in MME. Le risposte sono state valutate in cieco da un terzo gruppo di tre dietisti esperti in MME per accuratezza e completezza, utilizzando una scala Likert a 5 punti. I risultati sono espressi come mediana[Q1–Q3]. La riproducibilità è stata valutata su scala0–2, l’accordo tra valutatori è stato descritto in termini qualitativi. Risultati: Sono state analizzate 306 risposte. ChatGPT ha mostrato le migliori prestazioni complessive. Copilot ha evidenziato la performance più bassa in termini di accuratezza, mentre Gemini e Claude hanno riportato risultati intermedi. Il 4,6%% delle risposte presentava inesattezze gravi, principalmente sulla supplementazione nutrizionale, con la più alta frequenza di errori (10,0%). La riproducibilità dei modelli è risultata limitata (64,7% delle risposte classificate inconsistenti). L’accordo tra valutatori è stato moderato (45,8% per accuratezza e 56,2% per completezza). I filtri di sicurezza (safety guardrails) erano presenti nel 18,5% delle risposte totali. Discussione: I LLMs mostrano prestazioni variabili, bassa riproducibilità e inesattezze, verosimilmente correlate ai limiti intrinseci dei modelli. Le prestazioni tendono a peggiorare con l’aumentare della complessità delle richieste. La bassa attivazione dei safety guardrails non sempre reindirizza l’utente verso lo specialista. Ricerche future dovrebbero valutare modelli di livello professionale, l’effetto del fine-tuning e di domande reali di pazienti. In attesa di evidenze più solide, è necessaria cautela nell’utilizzo.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 10 - Composizione del latte materno nella sindrome da PKU materna: analisi di proteine, fenilalanina e acidi grassi a lunga catena

Martina Tosi[1], Patrizia Tiziana Risé[2], Chiara Maria Di Lorenzo[3], Carola Pozzoli[3], Gloria Geroli[3], Marco Fumagalli[3], Veronica Maria Tagi[4], Chiara Montanari[4], Cristina Cereda[5], Angelo Sala[2], Elvira Verduci[6]

[1] Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia , [2] Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia , [3] Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia , [4] Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia , [5] Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia; Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia , [6] Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Unità di Pediatria, Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

---

Background: Un controllo metabolico inadeguato durante la gravidanza di donne con fenilchetonuria (PKU) può determinare la sindrome da PKU materna (MPKUS). Le evidenze relative alla composizione del latte materno nelle donne con MPKUS sono limitate. Questo studio ha valutato il contenuto proteico e di

fenilalanina (Phe), e il profilo degli acidi grassi a lunga catena (LCFA), nel latte materno di una donna con MPKUS. Materiali e metodi: È stato descritto un neonato con PKU da screening neonatale (Phe>1200µmol/L), associata a microcefalia, ritardo di crescita intrauterina e idroureteronefrosi. La madre è risultata affetta da PKU mai diagnosticata (Phe=1800µmol/L). A 10 giorni dal parto sono stati raccolti campioni di latte materno e di sangue per la determinazione del profilo aminoacidico plasmatico materno. Il latte pre-poppata è stato suddiviso per l'analisi di proteine totali, Phe e LCFA; un ulteriore campione post-poppata è stato utilizzato per la determinazione del profilo degli LCFA. Le proteine sono state determinate mediante metodo Kjeldahl, la Phe mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC–MS) e gli LCFA mediante derivatizzazione e gascromatografia. Un campione di controllo ottenuto da una madre sana è stato analizzato con le stesse metodiche. Risultati: La madre non aveva mai seguito una dieta a ridotto contenuto di Phe e presentava concentrazioni plasmatiche elevate (1624µmol/L,10 giorni postpartum). Il latte materno mostrava un contenuto proteico medio dell'1,20% (±0,07;n=3) e una concentrazione di Phe pari a 0,59 mg/mL (3570µmol/L) nella frazione di azoto non proteico dei campioni pre-poppata, rispetto all'1,10% (±0,06;n=3) e a 0,48 mg/mL (2900µmol/L) osservati nel campione di controllo. Il profilo degli LCFA risultava sostanzialmente stabile tra inizio e fine poppata, con prevalenza di acidi grassi saturi, tipico delle abitudini alimentari nordafricane della paziente, rispetto a un pattern più ricco in monoinsaturi della popolazione occidentale. Conclusione: Questo studio fornisce la prima caratterizzazione dettagliata del latte materno nella MPKUS, evidenziando l'influenza della dieta materna sul contenuto proteico, di Phe e sul profilo degli acidi grassi. La quantificazione della Phe nel latte materno può risultare rilevante per la gestione nutrizionale qualora il neonato sia affetto da PKU. Tali risultati possono contribuire a migliorare le raccomandazioni dietetiche e sull'allattamento nelle donne con PKU.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 11 - Disturbi gastrointestinali funzionali nei bambini in età scolare con iperfenilalaninemia: un'indagine multicentrica italiana

Martina Tosi[1], Sara Parolisi[2], Rosa Carella[3], Micaela Gentilucci[4], Juri Zuvadelli[5], Sara Giorda[6], Egidio Candela[7], Chiara Montanari[8], Margherita Di Costanzo[9], Roberta Ieva[10], Francesco Porta[6], Graziella Cefalo[5], Silvia Di Michele[11], Albina Tummolo[3], Giacomo Biasucci[12], Maria Teresa Carbone[2], Elvira Verduci[13]

1 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **2** UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **3** Dipartimento di Malattie Metaboliche e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, Bari, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **4** Unità di Nutrizione, Azienda Sanitaria Locale di Pescara, Pescara, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN , **5** Dipartimento Clinico di Pediatria, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **6** Dipartimento di Pediatria, Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN , **7** Unità di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, Bologna, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **8** Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN , **9** Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Frattamaggiore, Napoli, Italia , **10** Dipartimento di Malattie Metaboliche e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, Bari, Italia , **11** Dipartimento di Pediatria, Ospedale "Spirito Santo", Pescara, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **12** Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma, Italia , **13** Unità di Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia; Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN

Background: I disturbi gastrointestinali funzionali (DGIF) si manifestano in assenza di una patologia organica identificabile. Nelle malattie metaboliche ereditarie, come la fenilchetonuria (PKU), le manifestazioni gastrointestinali sono frequenti. Il trattamento dietetico a lungo termine, le terapie farmacologiche e la condizione metabolica stessa possono influenzare il microbiota intestinale, contribuendo

potenzialmente allo sviluppo di DGIF. I dati sulla prevalenza dei DGIF nei bambini in età scolare con PKU o iperfenilalaninemia (HPA) sono limitati. Materiali e metodi: Questo studio multicentrico, avviato nel 2025 dal Gruppo di Lavoro su Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie della SIMMESN, ha utilizzato un questionario, adattato da Hyams (Gastroenterology, 2016;150:1456–1468), per la valutazione dei DGIF secondo i criteri di Roma IV in bambini in età scolare con HPA/PKU. Risultati: Sono stati arruolati complessivamente 81 partecipanti (36 maschi,45 femmine), con età media di 10,7±3,9 anni. La coorte includeva 45 pazienti con PKU (55,6%), di cui 18 con forma classica, e 36 con HPA (44,4%). Per quanto riguarda il trattamento, il 49,4% seguiva una terapia dietetica con miscele di aminoacidi o glicomacropeptide, mentre il 19,8% assumeva sapropterina. Tra i bambini con PKU (n=45), sono stati riportati nausea funzionale in 6 casi (13,3%), aerofagia con distensione addominale e aumento della flatulenza in 6 (13,3%), dispepsia funzionale con pienezza post-prandiale in 12 (26,7%), sintomi IBS-like correlati alla defecazione in 3 (8,8%), emicrania addominale in 3 (6,7%) e stipsi funzionale in 5 (11,1%). Tra i bambini con HPA a dieta libera (n=36), sono stati osservati nausea funzionale in 1 caso (2,8%), aerofagia in 2 (5,6%), entrambi associati a condizioni mediche sottostanti, dispepsia funzionale in 5 (13,9%), sintomi IBS-like in 9 (25,0%) e stipsi in 2 casi (5,6%). Non sono stati riportati casi di emicrania addominale. Conclusione: Questi risultati suggeriscono che i DGIF sono relativamente frequenti nei bambini con PKU e appaiono più comuni rispetto agli HPA, nei quali alcuni sintomi sono spesso associati a condizioni mediche. La prevalenza della dispepsia funzionale nella PKU risulta superiore a quella riportata nella popolazione generale (≈5–10%). Questi dati evidenziano l'importanza di una valutazione gastrointestinale e la necessità di studi multicentrici che confrontino bambini con PKU/HPA con coetanei sani, per guidare la clinica.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 12 - MyGut4Phe: Studio pilota multicentrico italiano sulla composizione del microbiota intestinale in neonati e lattanti con iperfenilalaninemia

Martina Tosi[1], Sara Parolisi[2], Chiara Montanari[3], Rosa Carella[4], Egidio Candela[5], Chiara Cazzorla[6], Albina Tummolo[4], Rebeca Iuliana Lazar[10], Matteo Domenico Marsiglia[10], Alberto Burlina[7], Giacomo Biasucci[8], Elisa Borghi[1], Maria Teresa Carbone[2], Elvira Verduci[9]

1 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **2** UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN , **3** Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN , **4** Dipartimento di Malattie Metaboliche e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, Bari, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **5** Unità Operativa di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, Bologna, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN , **6** Divisione delle Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Centro di Riferimento per lo Screening Neonatale Esteso, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **7** Consulente presso la Divisione delle Malattie Metaboliche Ereditarie, Centro di Riferimento per lo Screening Neonatale Esteso, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **8** Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, Italia; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **9** Unità Operativa di Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia; Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Gruppo di Lavoro Microbiota e Malattie Metaboliche Ereditarie SIMMESN, **10** Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

---

Background: Le evidenze sull'impatto del trattamento dietetico nella fenilchetonuria (PKU) durante i primi mesi di vita sono limitate. Questo studio osservazionale ha valutato la composizione del microbiota intestinale in lattanti con iperfenilalaninemia (HPA) e PKU prima dell'avvio della terapia dietetica e le sue modificazioni durante il primo anno di vita. Materiali e metodi: Sono stati arruolati lattanti con HPA e PKU provenienti da centri italiani. Le valutazioni sono state effettuate dopo il richiamo dello screening neonatale (7–10 giorni di vita, t0), prima dell'alimentazione complementare (t1) e a 12 mesi (t2). A ciascun tempo sono state eseguite valutazioni cliniche e dietetiche; i campioni ematici sono stati raccolti a t0 e t2 per biomarcatori

metabolici e nutrizionali. I campioni fecali, raccolti a t0, t1 e t2, sono stati analizzati mediante sequenziamento del gene dell'rRNA 16S e quantificazione degli acidi grassi a corta catena (SCFA) tramite gascromatografia accoppiata a spettrometria di massa. Risultati: Sono stati inclusi 24 lattanti con HPA e 7 con PKU (17 femmine, 14 maschi), prevalentemente nati da parto vaginale (77%). Al t0, la concentrazione media di fenilalanina nei soggetti con PKU era pari a 1503µmol/L. Tutti hanno ricevuto una formula priva di fenilalanina, associata ad allattamento materno in 2 casi e a formula standard in 5. Poiché lo studio è ancora in corso, vengono riportati risultati preliminari. L'analisi del microbiota ha incluso campioni HPA (t0=15; t1=5) e PKU (t0=4; t1=3). A livello di phylum, nei soggetti con HPA, Bacillota predominava a t0 e diminuiva lievemente a t1, mentre Actinomycetota aumentava; Bacteroidota rimaneva stabile. Nei soggetti con PKU, Bacteroidota predominava al basale, mentre Actinomycetota aumentava progressivamente fino a diventare il phylum più abbondante. A livello di famiglia, Bifidobacteriaceae aumentava in entrambi i gruppi, Enterobacteriaceae diminuiva ed Enterococcaceae aumentava solo nei PKU. Le analisi degli SCFA (HPA: t0=20, t1=6; PKU: t0=6, t1=5) hanno mostrato livelli basali più elevati di acetato e caproato nei soggetti con HPA e un incremento degli acidi grassi ramificati durante il follow-up, soprattutto nei PKU. Discussione: I dati preliminari suggeriscono differenze nella composizione del microbiota intestinale e nel profilo degli SCFA tra HPA e PKU, con variazioni nel corso del primo anno di vita. Ulteriori analisi sono in corso per confermare tali risultati nella coorte.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 17 - Pratiche dietetiche per la gestione dell'intolleranza ereditaria al fruttosio: risultati di un'indagine nazionale

Giulia Bruni[1], Juri Zuvadelli[2], Silvia Maria Bernabei[3], Cristina Bonfanti[4], Barbara Borsani[5], Alice Dianin[6], Annalisa Finizii[2], Aurora Favaro[6], Sara Giorda[7], Giorgia Gugelmo[8], Maria Paola Ierardi[9], Chiara Luciano[9], Marta Muscarella[1], Chiara Pancaldi[10], Sara Parolisi[11], Veronica Perico[5], Valentina Pierattini[1], Cinzia Pistolesi[12], Lidia Pontillo[9], Roberta Pretese[4], Angela Ira Pozzoli[13], Sara Quattrini[14], Alice Re Dionigi[2], Maria Giulia Regazzi[10], Alice Rossi[10], Simona Salera[15], Martina Tosi[5]

1 Unità Dietetica, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer IRCCS, 50139 Firenze, Italia, **2** Struttura Complessa di Pediatria e Neonatologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, 20142 Milano, Italia, **3** Dipartimento SITRA, Unità di Riabilitazione Nutrizionale, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù IRCCS, 00165 Roma, Italia, **4** Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, 20900 Monza, Italia, **5** Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, Università degli Studi di Milano, 20154 Milano, Italia, **6** Centro Regionale per lo Screening, la Diagnosi e il Trattamento delle Malattie Metaboliche Ereditarie, Unità di Pediatria C, Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, 37126 Verona, Italia, **7** Dipartimento di Pediatria, Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Torino, 10124 Torino, Italia, **8** UOC Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedale Università Padova, **9** Centro Nutrizionale, Istituto Pediatrico Giannina Gaslini IRCCS, 16147 Genova, Italia, **10** Unità di Dietetica Clinica, IRCCS AOUBO, 40138 Bologna, Italia, **11** UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, 80129 Napoli, Italia, **12** Unità Dietetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, 50134 Firenze, Italia, **13** Unità di Pediatria e Neonatologia, Centro Clinico Regionale di Riferimento per gli Errori Congeniti del Metabolismo, Ospedale Guglielmo da Saliceto, 29121 Piacenza, Italia, **14** Dipartimento di Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ospedale Pediatrico G. Salesi, 60123 Ancona, Italia, **15** Centro Clinico Regionale per lo Screening Neonatale Esteso, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 20122 Milano, Italia

---

Background: L'intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) è una malattia metabolica autosomica recessiva causata da varianti del gene ALDOB, responsabili della carenza di aldolasi B. I sintomi insorgono dopo l'ingestione di fruttosio, saccarosio o sorbitolo, determinando tossicità metabolica. La gestione è esclusivamente dietetica, ma, in assenza di linee guida, la pratica clinica risulta ancora altamente eterogenea. Questa survey si è proposta di indagare le attuali pratiche di gestione dietetica dell'HFI in Italia. **Materiali e metodi**: È stata condotta un'indagine online mediante un questionario di 29 domande, somministrato a "dietisti/nutrizionisti metabolici" SIMMESN, tra aprile e maggio 26. Raccolta una sola risposta per Centro Clinico. **Risultati:** Sono state analizzate le risposte di 27 operatori da 15 centri italiani di malattie metaboliche. Il 53% dei centri fornisce assistenza sia a pazienti pediatrici che adulti. Tutti i centri coinvolti forniscono materiale educativo strutturato per la dieta a ridotto contenuto di fruttosio/saccarosio/sorbitolo. Tuttavia emerge una marcata eterogeneità nelle pratiche dietetiche. Il 93% dei centri adotta un approccio selettivo per l'introduzione delle verdure/legumi basato sul contenuto di fruttosio totale con limite <0,5 g/100

g (36%) oppure <1 g/100 g (64%). Riguardo ai dolcificanti concessi, un consenso completo si osserva solo per maltitolo e sorbitolo, entrambi classificati come vietati da tutti i centri. Mannitolo e isomalto risultano vietati nella maggior parte dei centri (93%). Tutti gli altri presentano raccomandazioni variabili tra i centri, inclusi xilitolo, vietato per il 47% dei centri, eritritolo nel 40% e sucralosio nel 33% dei casi. Le indicazioni relative ai cereali sono fornite dal 67% dei centri e variano dall'assenza di raccomandazioni specifiche (33%) alla preferenza per cereali raffinati (47%) o alla restrizione basata sul contenuto di fibre (13%). L'integrazione con vitamina C (93%) e acido folico (80%) risulta la più frequentemente prescritta. Il 33% dei centri ha avuto necessità di utilizzare fibre o lassativi osmotici per trattare la stipsi cronica, con ampia variabilità nel tipo di fibra raccomandata. **Conclusione:** Questi risultati evidenziano una marcata eterogeneità nella gestione dietetica dell'HFI e sottolineano la necessità di linee guida nutrizionali standardizzate basate sull'evidenza, al fine di ottimizzare sicurezza, l'adeguatezza nutrizionale e la qualità di vita dei pazienti.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 22 - Glicogenosi tipo 3: dieta a basso contenuto di carboidrati, parametri biochimici e dimensioni del ventricolo sinistro (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Roberta Pretese[1], Martha Caterina Faraguna[1], Maria Tealdo[2], Cristina Bonfanti[1], Anna Commone[3], Raffaella Mariani[3], Viola Crescitelli[1], Serena Gasperini[1]

1 Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia, **2** Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italia, **3** SSD Malattie Rare, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia

---

Introduzione La dieta è l'unica terapia per la glicogenosi III, ma la sua composizione ottimale rimane incerta. Lo scopo del lavoro: esaminare retrospettivamente gli effetti di diversi protocolli "non classici" sui marcatori biochimici e sulle dimensioni del ventricolo sinistro, confrontandoli con i valori durante una dieta classica. Metodi periodo di osservazione di 23 anni; i dati raccolti riguardano tipo di dieta, consumo di amido di mais, necessità di pasti notturni, creatinchinasi (CK), alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), colesterolo totale, trigliceridi, l'indice di massa ventricolare sinistra standardizzato per la superficie corporea (LVMI, z-score) e le dimensioni del setto interventricolare sinistro in diastole (IVSd). Le diete sono state classificate: classiche con carboidrati >50% dell'energia totale, e come "non classiche low carb": diete iperlipidiche iperproteiche e chetogeniche. Le variabili numeriche e categoriali sono state confrontate, per ciascun paziente, tra il periodo con dieta classica e quello con dieta non classica mediante il test di Friedman per misure ripetute. Risultati Inclusi diciotto pazienti, Sette sono passati a un protocollo "non classico" durante l'infanzia (mediana: 6,5 anni) e undici durante l'età adulta (mediana: 39,2 anni). Tutti i pazienti che necessitavano di pasti notturni (n = 9) o di amido di mais (n = 8), inclusi sei bambini, li hanno sospesi dopo il passaggio a una dieta "non classiche low carb"($p < 0,001$). Quattordici pazienti hanno iniziato l'assunzione di MCT dopo la transizione dietetica. La CK mediana (n = 11) si è ridotta da 1399 U/L (intervallo: 109–5913) con la dieta classica a 976 U/L (intervallo: 71–5435) con la dieta non classica ($p = 0,03$). Anche i valori mediani di AST e ALT (n = 11) si sono ridotti significativamente ($p = 0,03$ e $p = 0,01$, rispettivamente). Gli z-score dell'LVMI (n = 5) sono migliorati passando da una mediana di 3,31 DS (0,2–7,8) a 1,0 (−0,9–4,1) ($p = 0,1$); risultati simili sono stati riscontrati per IVSd. Conclusioni Questi risultati preliminari suggeriscono che il passaggio da una dieta classica a un approccio alimentare a basso contenuto di carboidrati possa migliorare il profilo degli enzimi muscolari ed epatici e ridurre l'ipertrofia cardiaca nei pazienti con GSD III. Inoltre, questo approccio consente di eliminare l'alimentazione notturna.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 34 - Abitudini alimentari e rischio di frattura da fragilità nei pazienti con malattia di Fabry

Francesca Garofano[1], Veronica Abate[1], Anita Vergatti[1], Antonio Barbato[1], Natalia Fieramosca[1], Francesca Guarino[1], Rossella Cuomo[1], Eleonora Riccio[1], Antonio Pisani[1], Domenico Rendina[1]

1 Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli

---

Introduzione. La malattia di Fabry (MF) è una patologia da accumulo lisosomiale X-linked, causata da deficit di α-galattosidasi A. La MF è stata associata a una ridotta densità minerale ossea (BMD), con conseguente aumento del rischio di osteoporosi (OP) e fratture da fragilità (FF). Ad oggi, tuttavia, mancano dati sull'impatto delle abitudini alimentari sulla salute ossea e sul rischio di frattura nei pazienti MF.

Obiettivi. In uno studio trasversale, sono state valutate l'aderenza alla dieta mediterranea e l'apporto di sale e calcio nei pazienti con MF, in relazione alla presenza o assenza di FF e OP.

Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente i pazienti con MF afferiti all'AOU Federico II tra il 6/5/2025 e il 23/6/2026; la coorte è stata quindi dicotomizzata in base alla presenza di FF e OP e sottoposta a valutazione nutrizionale. L'apporto alimentare è stato valutato con tre questionari validati: MEDI-LITE per l'aderenza alla dieta mediterranea, MINISAL per l'apporto di sodio e un questionario di frequenza alimentare per la stima dell'apporto di calcio. La BMD, espressa come T-score, è stata valutata mediante REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry).

Risultati. Sono stati arruolati complessivamente 78 pazienti con MF (34.60% maschi; età media 45.69±15.75 anni; valore mediano di MEDI-LITE, MINISAL e apporto di calcio rispettivamente 10/18, 9/15 e 575.88 mg/die). Di questi, 12 (17.90%) presentavano OP e 5 (6.40%) frattura da fragilità. Un punteggio MEDI-LITE più basso risultava significativamente associato a un maggior rischio di OP (OR 2.01; IC 95%: 1.02–3.96; p=0.005), ma non al rischio di frattura (p=0.551). Un maggiore apporto di sale non era significativamente associato né a un aumento del rischio di OP (p=0.582) né di FF (p=0.959). Un minore apporto di calcio risultava significativamente associato a un aumentato rischio di FF (p=0.040), ma non di OP (p=0.110). L'analisi di regressione logistica ha evidenziato come il rischio di FF aumentasse del 103.00% [OR 2.04 (1.00–4.15), p=0.05] per ogni riduzione di 100 mg/die dell'apporto di calcio, dopo correzione per età e sesso.

Conclusioni. Lo studio ha dimostrato che l'aderenza alla dieta mediterranea influenza il rischio di osteoporosi, mentre l'apporto di calcio incide sul rischio di frattura indipendentemente dallo stato osteoporotico, a conferma dell'importanza delle abitudini alimentari e di interventi nutrizionali mirati in questa popolazione ad alto rischio.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 35 - Composizione corporea e abitudini alimentari nei pazienti Fabry

Francesca Garofano[1], Veronica Abate[1], Anita Vergatti[1], Antonio Barbato[1], Natalia Fieramosca[1], Francesca Guarino[1], Rossella Cuomo[1], Eleonora Riccio[1], Antonio Pisani[1], Domenico Rendina[1]

1 Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli

---

Introduzione. La malattia di Fabry (MF) è una patologia da accumulo lisosomiale X-linked, causata da deficit di α-galattosidasi A, il cui coinvolgimento cardiovascolare rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità. Nei pazienti con MF, abitudini alimentari e composizione corporea non sono mai state indagate, nonostante il loro impatto ben noto sul rischio cardiovascolare. Obiettivi. In uno studio trasversale, abbiamo valutato in pazienti con MF l'aderenza alla dieta mediterranea, l'apporto di sale, l'attività fisica e la composizione corporea.

Metodi. Sono stati inclusi i pazienti con MF afferiti consecutivamente presso AOU Federico II (6/5/2025–23/6/2026), sottoposti a valutazione nutrizionale e della composizione corporea tramite questionari validati (MEDI-LITE, MINISAL), REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) e misure antropometriche (BMI, circonferenze vita e fianchi).

Risultati. Sono stati arruolati 78 pazienti (età media 45.69±15.75 anni; 34.60% maschi). Il BMI medio era 27.97±6.13 kg/m², il rapporto vita-altezza 0.54±0.10, il rapporto vita-fianchi 0.91±0.01 nei maschi e 0.82±0.02 nelle femmine. La massa grassa (BF) media stimata con equazioni predittive era 34.60±8.40%, contro 32.10±7.49% misurata con REMS; corretta per età, ha mostrato sovrappeso nel 30.90% e obesità nel 43.60% dei pazienti. Il metabolismo basale (BMR) stimato era 1818.40±305.68 kcal/die nei maschi e 1375.18±168.44 kcal/die nelle femmine, con buon accordo (Bland-Altman) rispetto ai valori REMS

(1747.91±207.85 e 1419.82±164.73 kcal/die). Circa la metà dei pazienti (48.70%) era fisicamente inattiva (MET settimanali <700). I punteggi mediani MEDI-LITE e MINISAL erano rispettivamente 10/18 e 9/15. Riguardo alle abitudini alimentari, il 66.70% assumeva meno di una porzione/die di frutta, il 44.90% meno di una di verdura, l'82.10% meno di una di derivati del latte e il 20.50% meno di una di cereali; l'82.10% riferiva meno di 1.5 porzioni/sett. di legumi, il 51.30% superava 1.5 porzioni/die di carne e carne lavorata, e il 12.90% assumeva almeno un'unità alcolica/die.

Conclusioni. Nei pazienti con MF, tutti i parametri hanno concordemente identificato un'alterata composizione corporea, elevata adiposità viscerale, inattività fisica e scorrette abitudini alimentari, con conseguente aumento del rischio cardiometabolico e necessità di interventi nutrizionali e sullo stile di vita mirati.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 36 - Neofobia alimentare in bambini affetti da Fenilchetonuria: analisi preliminari attraverso un questionario pilota

Juri Zuvadelli[1], Graziella Cefalo[1], Samanta Carbone[1], Daniela Civeriati[1], Annalisa Finizii[1], Sabrina Paci[1], Alice Re Dionigi[1], Raed Selmi[1], Alessandra Verde[1], Mariachiara Salerno[1], Giuseppe Banderali[1]

1 Struttura Complessa di Pediatria e Neonatologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

---

Background: La fenilchetonuria (PKU) richiede una dietoterapia rigorosa per tutta la vita influenzando potenzialmente il rapporto del bambino con il cibo, limitando la normale esplorazione di gusti e preferenze alimentari, con possibile sviluppo di comportamenti neofobici. Questo studio pilota ha valutato neofobia e varietà alimentare nei pazienti PKU e correlazioni con variabili cliniche, antropometriche, durata dell'allattamento e caratteristiche socioeconomiche materne. **Metodi**: 30 pazienti pediatrici con PKU (1-11 anni; 53% maschi), identificati mediante SNE. Sono stati somministrati la Child Food Neophobia Scale (CFNS) e un questionario creato ad hoc per patologia non validato (PKU-CFNS). Sono inoltre stati raccolti dati antropometrici, biochimici e demografici materni. In un sottogruppo (n=18) è stato analizzato un diario alimentare di 7 giorni. **Risultati**: Il punteggio medio di neofobia al CFNS è risultato pari a 15,4±3,7, superiore rispetto alla popolazione generale. Il PKU-CFNS ha mostrato una forte correlazione con il CFNS (ρ=0,619; p<0,001). Il punteggio al PKU-CFNS è risultato inversamente associato alla varietà alimentare (ρ=-0,564; p=0,015), con un indice di varietà inferiore rispetto alla popolazione generale (30 vs 54). È stata inoltre osservata una correlazione inversa con il BMI Z-score (ρ=-0,503; p=0,005). Diversamente dalla popolazione generale, il punteggio correlato positivamente con l'età (ρ=0,557; p=0,001), suggerendo una possibile cronicizzazione del comportamento. È emersa una tendenza a una minore neofobia associata a durata dell'allattamento (p=ns). Non sono state osservate differenze in relazione a sesso, fenotipo, svezzamento o caratteristiche socioeconomiche materne. **Conclusioni**: Le restrizioni dietetiche imposte dalla PKU possono influenzare negativamente il comportamento alimentare, favorendo atteggiamenti neofobici e riducendo la varietà della dieta. L'utilizzo di un questionario specifico per la patologia (PKU-CFNS) ha consentito di identificare correlazioni significative con la neofobia generale, la varietà alimentare e il BMI, suggerendo la potenziale utilità di questo strumento nell'individuazione precoce dei pazienti a maggior rischio di sviluppare comportamenti alimentari disfunzionali. I risultati invitano inoltre a riflettere sull'opportunità di approcci dietetici eccessivamente prescrittivi, che potrebbero limitare l'esplorazione alimentare e contribuire allo sviluppo e al mantenimento di tratti neofobici.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 60 - Valutazione della composizione corporea in un paziente con ASMD: implicazioni per la gestione nutrizionale e il follow-up

Veronica Perico[1], Veronica Maria Tagi[1], Chiara Montanari[1], Martina Tosi[2], Barbara Borsani[3], Francesca Eletti[4], Alessandro Campari[5], Eliana Stucchi[6], Ilenia Pia Greco[6], Francesca Gervasio[6], Gianvincenzo Zuccotti[4], Laura Fiori[3]

1 U.O. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze

Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, [2] U.O. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, [3] U.O. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, [4] Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano; Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, [5] U.O. Radiologia Pediatrica, Bambini Vittore Buzzi, Milano, [6] Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

---

Background La letteratura riporta, nei bambini affetti da deficit di sfingomielinasi acida (ASMD), un indice di massa corporea (BMI) normale o ridotto e una bassa statura dalla prima infanzia, con un miglioramento dello Z-score dell'altezza in corso di terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Tuttavia, i dati sulla composizione corporea sono limitati. Nella malattia di Gaucher sono stati descritti riduzione di massa magra (FFM), massa grassa (FM) e densità minerale ossea (BMD), soprattutto nei pazienti trattati con ERT a basse dosi.

Case report AD, con diagnosi di ASMD a 13 mesi, è in terapia con ERT dell'età di 20 mesi con buon outcome clinico e biochimico, ad oggi in assenza di coinvolgimento neurologico o polmonare. Durante il follow-up ha ricevuto counseling dietetico regolare. Descriviamo l'andamento della crescita durante il trattamento, valutata con curve di crescita WHO, e la composizione corporea all'età di 6 anni, valutata mediante pletismografia ad aria (ADP), densitometria ossea (DXA) e plica tricipitale (TS) con concomitante recall dietetico.

Risultati Dopo 4 anni di ERT, lo Z-score del BMI è −1,1 (pre-ERT: 0,5), mentre lo Z-score dell'altezza è 0,4 (pre-ERT: −1,2). L'ADP ha evidenziato una FM del 6,9% (<2° percentile secondo McCarthy et al.). La DXA ha mostrato una FM del 15,3% (<5° percentile) e FFM al 50° percentile (De Groot et al.). La TS è risultata <10° percentile. Lo Z-score della BMD è risultato 0,9. L'apporto energetico stimato è 1308 kcal/die (fabbisogno: 1500 kcal/die). Gli apporti di calcio e vitamina D sono adeguati in supplementazione. L'intake lipidico è superiore alle raccomandazioni (40,56% dell'energia totale vs 20–35% secondo i LARN), con una quota elevata di acidi grassi saturi (12,92% vs <10%).

Conclusioni Sia ADP che DXA hanno documentato un marcato deficit di FM, confermato anche dalla TS, analogamente a quanto descritto nei pazienti con malattia di Gaucher. Al contrario, la FFM e la BMD sono risultate nella norma. L'incremento staturale osservato durante la ERT è in linea con quanto riportato in letteratura e può contribuire a spiegare la riduzione del BMI. Questo caso sottolinea l'importanza della valutazione della composizione corporea e dell'integrazione di un counselling nutrizionale mirato nella gestione multidisciplinare dei bambini con ASMD. Ulteriori studi sono necessari per chiarire se le alterazioni della massa corporea siano correlate alla patologia, al trattamento o a un intake nutrizionale inadeguato.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 86 - Restrizione proteica, intake energetico e adiposità negli adulti con difetti congeniti del metabolismo intermedio delle proteine (IEIPM)

Giorgia Gugelmo[1], Edoardo Biancalana[2], Matteo D'Angelo[3], Cinzia Pistolesi[4], Debora Paoli[4], Livia Lenzini[5], Luca Busetto[3], Gian Paolo Fadini[1], Alberto Burlina[6], Nicola Vitturi[1]

[1] UOC Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedale Università Padova, Padova, [2] SOD Medicina Interna e Specialistica, AOU Careggi, Firenze; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, Firenze, [3] UOC Dietetica e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedale Università Padova, Padova, [4] Linea Dietetica e Nutrizione, Dipartimento Professioni Tecnico Sanitarie e Riabilitazione, AOU Careggi, Firenze, [5] Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedale Università Padova, Padova, [6] UOC Malattie Metaboliche ed Ereditarie, Azienda Ospedale Università Padova, Padova

---

Introduzione: Le diete a ridotto contenuto proteico (LPD) rappresentano il trattamento cardine delle IEIPM, tra cui i difetti del ciclo dell'urea (UCD), l'acidemia metilmalonica (MMA) e l'acidemia propionica (PA). Tuttavia, gli effetti di una restrizione proteica cronica sulla composizione corporea negli adulti sono ancora poco studiati. Metodi: Studio osservazionale multicentrico (Azienda Ospedale-Università di Padova e Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze) su 17 adulti (32,2±10,9 anni; 12 UCD, 2 MMA, 3

PA), con valutazione di apporto dietetico (diario alimentare di 7 giorni), composizione corporea (bioimpedenziometria) e analisi statistica con correlazioni di Pearson e regressioni lineari univariate e multivariate per identificare i fattori associati all'indice di massa grassa (FMI). Risultati: L'indice di massa corporea medio era 25,7±3,9 kg/m² e il 53% dei pazienti era in sovrappeso. L'intake energetico (EI) medio era 24,9±5 kcal/kg/die e l'intake proteico totale (TPI) 0,58±0,16 g/kg/die (naturali 0,53±0,15 g/kg/die), inferiore ai livelli di sicurezza raccomandati dall'OMS. L'FMI medio era 9,20±3,70 kg/m² nelle donne e 7,43±4,12 kg/m² negli uomini; il FFMI era 17,5±0,94 e 18,3±2,24 kg/m², rispettivamente. EI risultava inversamente associato a FMI (r=-0,53; p=0,03) e FM% (r=-0,51; p=0,04). Né il TPI né il rapporto proteine:energia (P:E ratio) mostravano correlazioni significative con gli indici di composizione corporea. All'analisi univariata, solo EI risultava associato a FMI (β=-0,404; p=0,036; R^2=0,276), mentre TPI (p=0,352) e P:E ratio (p=0,478) non erano significativi. Nell'analisi multivariata (EI, TPI, sesso ed età), solo EI rimaneva significativamente associato a FMI (β=-0,679; p=0,030; R^2=0,366). Conclusioni: Nonostante il basso apporto energetico e proteico, oltre la metà degli adulti con IEIPM risultava in sovrappeso. La FMI era inversamente associata all'intake energetico, ma non all'intake proteico né al P:E ratio, diversamente da quanto riportato in alcune coorti pediatriche. Questi risultati sono compatibili con la *protein leverage hypothesis*. La ridotta attività fisica, legata a timore di scompensi metabolici e a possibili deficit neurocognitivi, potrebbe rappresentare un ulteriore fattore contribuente. Il monitoraggio routinario della composizione corporea è raccomandato per identificare precocemente alterazioni della massa magra e dell'adiposità, potenzialmente evolutive verso fenotipi di obesità sarcopenica.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 96 - Nutrizione di precisione guidata da monitoraggio continuo del glucosio: reintroduzione di Glycosade® in un paziente con glicogenosi tipo Ia dopo terapia genica

Catello De Martino[1], Irene Cuccurullo [2], Claudia Zuppaldi [2], Daniela Melis[3], Pietro Strisciuglio[4], Giancarlo Parenti[4], Nicola Brunetti-Pierri[4], Alessandro Rossi[4]

1 Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli "Federico II", **2** Dipartimento Materno Infantile, AOU "Federico II", **3** Dipartimento di Medicina, Chirurgia, e Odontoiatria, Università di Salerno, **4** Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli "Federico"

Introduzione. La Glicogenosi di tipo Ia (GSDIa) è causata da un difetto della glucosio-6-fosfatasi-α, enzima chiave nel metabolismo dei carboidrati. I pazienti presentano intolleranza al digiuno ed alterazioni metaboliche secondarie.Nonostante i progressi degli ultimi anni, la gestione dietetica resta una sfida. Il valore del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) è crescentemente riconosciuto ed è un endpoint secondario nel trial di terapia genica (GT) per la GSDIa. Presentiamo un caso di reintroduzione di Glycosade®,dopo GT, guidata da CGM intensivo in una persona con GSDIa.

Metodi. Paziente di 31 anni con GSDIa con pregresso aggravamento della iperlipidemia dopo introduzione di Glycosade®, rendendo necessaria la sospensione.Dopo GT raggiungimento di endpoint primario (-68% quantità di amido di mais) e secondario(-20% dosi totali di amido di mais). Tolleranza al digiuno:4h. Proposta re-introduzione notturna di Glycosade®. Il monitoraggio è stato effettuato mediante: monitoraggio continuo del glucosio (CGM), diario alimentare, parametri biochimici tradizionali. I dati CGM (5 mesi) sono stati stratificati in 7 periodi in relazione alle modifiche dietetiche (periodo 1:pre-Glycosade®). Sono state analizzate composizione della dieta e metriche CGM:minimo, massimo, mediana, deviazione standard, coefficiente di variazione, time-in range (TIR), time-above-range, time-below range. Il confronto tra le metriche CGM è stato effettuato mediante test t-student ($p<0.05$).

Risultati. Glycosade® è stato inizialmente inserito nella dieta in atto. Le successive modifiche sono state guidate dall'analisi dati CGM, utilizzando il Periodo 1 come riferimento. Il confronto tra le metriche CGM del periodo 1 ed i successivi periodi non ha mostrato differenze statisticamente significative (e.g. TIR, $p>0.05$,TIR fine osservazione 96.1%). Al termine del periodo 7 l'intervallo di digiuno notturno è stato incrementato di 1.5 ore rispetto al periodo 1,ottimizzando il dosaggio di Glycosade®. I parametri biochimici tradizionali sono rimasti stabili e nel target suggerito.

Discussione. Il CGM può guidare le scelte terapeutiche e permettere una gestione dietetica altamente personalizzata in individui con GSDIa. Il CGM consente strategie di nutrizione di precisione, favorendo la (re)introduzione sicura di opzioni terapeutiche, il miglioramento della qualità di vita e l'ottimizzazione degli esiti clinici nella GSDIa. La relazione tra GT e risposta alla dietoterapia è meritevole di ulteriori studi.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 100 - Impatto della dieta chetogenica sul profilo immuno-metabolico di pazienti pediatrici con sindrome da deficit di GLUT1

Francesca Fiumani[1], Alessia Mauri[1], Roberto Previtali[2], Letizia Messa[1], Clarissa Berardo[1], Sara Olivotto[2], Pierangelo Veggiotti[2], Stephana Carelli[1], Daisy Sproviero[1], Cristina Cereda[1]

1 Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano, Italia, **2** Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano, Italia

---

La sindrome da deficit di GLUT1 (GLUT1-DS) è una patologia neurometabolica causata da varianti di SLC2A1, che compromettono il trasporto di glucosio attraverso la barriera ematoencefalica, determinando un deficit energetico cerebrale. La malattia è caratterizzata da epilessia farmaco-resistente e la dieta chetogenica (KD) rappresenta il trattamento di riferimento, poiché i corpi chetonici fungono da fonte energetica alternativa al glucosio, ma i meccanismi molecolari attraverso cui la KD contribuisce al miglioramento clinico non sono ancora completamente definiti. In questo studio è stato dapprima caratterizzato il profilo trascrittomico della malattia confrontando 5 pazienti affetti da GLUT1-DS con 5 controlli sani. Successivamente è stato valutato l'effetto della KD mediante analisi trascrittomica longitudinale di 3 pazienti pediatrici con GLUT1-DS, analizzati prima e dopo l'introduzione del trattamento. L'analisi di espressione differenziale è stata integrata con analisi di GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) mediante Hallmark, Gene Ontology (GO) e KEGG. Nel confronto dei pazienti e controlli, si evidenzia una condizione basale di stress energetico e ossidativo a livello mitocondriale, con una up-regolazione del trasporto ionico transmembrana e una aumentata proteostasi. Inoltre si evidenzia una maggiore produzione di interleuchina 1 e 1beta. Con l'introduzione del regime dietetico, c'è una soppressione dei pathway associati alla risposta interferonica, la risposta immunitaria innata, la risposta mediata dalla linea mieloide e linfociti T, con conseguente riduzione di interleuchine. Coerentemente, l'analisi Hallmark mostra una soppressione di questi pathway quali risposta all'interferone alfa e gamma, risposta infiammatoria e signalling citochinico. Parallelamente, le analisi di arricchimento funzionale suggeriscono che la KD consolidi una risposta mitocondriale già presente nello stato non trattato, favorendo un incremento dei pathway legati alla fosforilazione ossidativa, alla catena respiratoria e alla sintesi di ATP. Nel complesso, questi dati suggeriscono che i bambini affetti da GLUT1-DS hanno un profilo di aumentato stress energetico e ossidativo a livello mitocondriale, rimodulato dalla dieta KD. Quindi questa non solo fornisce un substrato energetico alternativo, ma riduce la componente infiammatoria, agisce sul metabolismo mitocondriale e riduce lo stress cellulare, migliorando l'assetto immuno-metabolico.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 142 - Associazione tra percentuale di massa grassa e dose di pegvaliase al raggiungimento del target metabolico nei pazienti adulti affetti da fenilchetonuria

Christian Loro[3], Andrea Dorigato[2], Chiara Cazzorla[2], Giacomo Gaiga[2], Daniela Gueraldi[2], Elena Porcù[2], Alessandro Burlina[1], Alberto Burlina[2], Matteo D'Angelo[3], Luca Busetto[3]

1 Unità di Neurologia, Ospedale San Bassiano , Bassano del Grappa, **2** UOC Malattie metaboliche ereditarie, Azienda Ospedale Università di Padova, **3** UOC Dietetica e Nutrizione clinica, Azienda Ospedale Università di Padova

---

Introduzione

Pegvaliase rappresenta un'opzione terapeutica per il trattamento della fenilchetonuria (PKU) dell'adulto, ma la dose necessaria per raggiungere il controllo metabolico varia considerevolmente tra i pazienti. Poiché la composizione corporea può influenzare la risposta ai farmaci biologici, abbiamo valutato l'associazione tra percentuale di massa grassa (%FM), posologia al raggiungimento del primo valore di fenilalanina (Phe) <360 µmol/L e tempo di risposta, analizzando anche il possibile contributo del controllo metabolico pre-trattamento e dell'apporto dietetico di phe.

Materiali e metodi

Valutazione retrospettiva di 9 pazienti adulti con PKU classica trattati con pegvaliase (età 27,2 ± 8,4 anni). Sono stati raccolti BMI, percentuale di massa grassa (%FM) mediante bioimpedenziometria, media phe nei 24 mesi precedenti (914 ± 214 µmol/L), apporto dietetico di phe all'inizio del trattamento, dose di pegvaliase al primo valore di phe <360 µmol/L (target) e settimane necessarie al raggiungimento del target. Le associazioni sono state valutate mediante correlazione di Spearman.

Risultati

Il tempo necessario al raggiungimento del target è risultato altamente variabile (12–109 settimane). La %FM mostra una correlazione positiva significativa con la dose di pegvaliase al raggiungimento del primo valore di phe <360 µmol/L (ρ=0,695; p=0,038), indicando che i pazienti con maggiore adiposità richiedono dosi più elevate per raggiungere il target. La %FM evidenzia una correlazione positiva con il tempo necessario al raggiungimento del target (ρ=0,538; p=0,135); un risultato analogo è stato osservato per il BMI (ρ=0,571; p=0,108). La media della phe nei 24 mesi precedenti l'inizio della terapia (ρ=0,270; p=0,484) e l'apporto dietetico di phe all'avvio del trattamento (ρ=0,180; p=0,650) non risultano significativamente associati al tempo di risposta.

Conclusioni

In questa casistica di pazienti con PKU, una maggior %FM si associa alla necessità di una dose più elevata di pegvaliase per raggiungere il target metabolico. I valori ematici pre-trattamento e l'apporto dietetico di fenilalanina non mostrano un'associazione significativa con il tempo di risposta. Sebbene limitati dalla ridotta numerosità campionaria, questi risultati suggeriscono che la composizione corporea possa essere un parametro da considerare nella personalizzazione della terapia con pegvaliase.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 151 - Tolleranza all'esercizio in adulti con glicogenosi di tipo III in corso di dieta chetogenica

Linda Peli[1], Francesca Lanfranconi[1], Luca Pollastri[1], Alessandra Ferri[2], Lucio Tremolizzo[3], Elisa Conti[4], Federico Pieruzzi[5], Giuseppe Miserocchi[4], Egidio Beretta[4], Mauro Marzorati[6], William Zardo[7], Serena Gasparini[8], Roberta Pretese[8], Serena Paci[9], Carlo Capelli[10], Anna Commone[11], Raffaella Mariani[12], Francesca Carubbi[12], Adriana C. Balduzzi[8], Rossella Parini[11]

1 Centro Maria Letizia Verga, Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma, Monza, Italy, **2** Institute for Health and Sport (IHES), Victoria University, Melbourne, Victoria, Australia, **3** Dipartimento di Neurologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia, **4** Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza, Italia, **5** Dipartimento di Nefrologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia, **6** Istituto di Tecnologie Biomediche, Consiglio Nazionale delle Ricerche, LITA, Segrate, Italia, **7** Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia, **8** Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia, **9** ASST Santi Paolo e Carlo – Presidio San Paolo, Milano, Italia, **10** Dipartimento di Fisiopatologia e Trapianti, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, **11** Dipartimento di Medicina Interna, Unità Malattie Rare, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia, **12** Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Ospedale NOCSAE, AOU Modena, Italia

---

Introduzione La glicogenosi di tipo III (GSDIII) è una malattia metabolica rara, autosomica recessiva dovuta al deficit dell'enzima deramificante, con incompleta utilizzazione del glicogeno e carenza energetica a carico di fegato, muscolo scheletrico e cuore. In questo contesto è stato promosso da alcuni anni l'impiego di

una dieta chetogenica (DC), con evidenze di beneficio su parametri epatici e cardiaci. Rimane da indagare l'effetto di DC sulla lisi del muscolo scheletrico e sulla tolleranza all'esercizio in follow-up a lungo termine. **Metodi** È stata condotta una valutazione clinica longitudinale su pazienti adulti con GSDIII in DC (GSDIII-p), seguiti per oltre 30 mesi (basale, 3-6, 9-12, 24-30 mesi). Sono stati eseguiti: 1) test cardiopolmonare (CPET) su cicloergometro, con valutazione della potenza di picco (W); 2) prelievi ematici seriali per i principali biomarcatori muscolari ed epatici (CPK/CK, mioglobina, GOT, GPT, troponina). **Risultati** Sono stati seguiti 8 GSDIII-p (età 39,4 ± 10,0 (27-54), 33% F, BMI 25,7 ±3,15 (22-28)) provenienti da differenti regioni d'Italia. Sono state effettuate 30 valutazioni distribuite nei 4 timepoints, che hanno evidenziato un'elevata variabilità interindividuale in basale e nelle traiettorie clinico funzionali. Wpeak è aumentato progressivamente in 3 pazienti e si è mantenuto stabile in altri 3. Due soggetti hanno avuto un andamento variabile. Un sottogruppo di 3 pazienti con adeguata aderenza alla dieta ha mostrato una maggiore coerenza tra le variazioni della performance da esercizio (incremento medio della Wpeak di 27 W) e l'andamento dei marker di danno muscolare (riduzione media della CPK pari a −876 U/L). Nei restanti 5 pazienti la relazione tra risposta funzionale e biomarcatori è risultata più disomogenea. **Conclusioni** Nei GSDIII-p, il follow-up individuale prolungato in corso di DC evidenzia un adattamento eterogeneo della tolleranza allo sforzo. I dati preliminari indicano che una buona aderenza alla DC si associa a un miglioramento della tolleranza allo sforzo con ridotto danno muscolare. Un monitoraggio longitudinale strutturato è utile per interpretare l'evoluzione della malattia e orientare strategie di gestione personalizzata in termini di recupero funzionale.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 152 - Valutazione della composizione del microbiota intestinale nei pazienti affetti da Fenilchetonuria (PKU): risultati di uno studio osservazionale monocentrico

Stefania Ferraro[1], Nadia Marascio[2], Maria Rapsomaniki[1], Maria Teresa Moricca[1], Federica Gallè[1], Chiara Mazzei[2], Carmela Ciurleo[2], Daniela Cornacchia[2], Angela Quirino[2], Giovanni Matera[2], Daniela Concolino[1]

[1] U.O.C Pediatria Specialistica e Malattie Rare, Università degli Studi "Magna Graecia"di Catanzaro, Catanzaro, **[2]** U.O.C Microbiologia Clinica, Università degli Studi " Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

---

Introduzione: La composizione ed il funzionamento del microbiota intestinale sono fortemente influenzati dalla dieta. Poiché negli errori congeniti del metabolismo (ECM) parte dell'intervento terapeutico si basa su un regime dietetico personalizzato, il microbiota intestinale potrebbe rappresentare un attraente bersaglio terapeutico. Questo studio analizza la composizione del microbiota intestinale nei pazienti affetti da Fenilchetonuria (PKU).

Pazienti e Metodi: Uno studio osservazionale è stato condotto presso l'U.O.C. di Pediatria Specialistica e Malattie Rare dell'A.O.U. "Renato Dulbecco" di Catanzaro, tra Novembre 2023 e Novembre 2024. Sono stati arruolati 86 soggetti, matchati per età, sesso e indice di massa corporea (BMI). I partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi di studio: pazienti affetti da Fenilchetonuria (PKU), pazienti affetti da Iperfenilalaninemia Persistente Benigna (IPA) e casi controllo (CTRL). L'analisi del microbiota intestinale è stata effettuata mediante estrazione del DNA microbico su campioni di feci raccolte in provetta sterile e conservate a -80°C.

Risultati: Sui campioni sono stati identificati cinque Phyla. Il phylum Bacteroides è risultato predominante in tutti i gruppi di studio (PKU 70.0%; IPA 60.9%; CTRL 68.7%), seguito dal phylum Firmicutes, presente in percentuali molto simili (tra 18.8% e 21.9%). La prevalenza di Proteobacteria, Actinobacteria e Verrucomicrobia è risultata inferiore al 10% in tutta la coorte. Bacteroidaceae (49.4%) e Prevotellaceae (7.4%) sono risultate prevalenti nei pazienti PKU, mentre Enterobacteriaceae (5.3%) nei pazienti IPA.

Conclusioni: I risultati di questo studio mostrano un incremento del phylum Bacteroides nei pazienti affetti da PKU, superiore rispetto ai pazienti IPA ed ai CTRL. E' noto in letteratura scientifica come la predominanza di questo genere determina un'infiammazione a livello intestinale, poiché riduce la produzione di acidi grassi come il butirrato, che svolgono un'azione protettiva per l'organismo. Un'alterazione della composizione microbica del microbiota intestinale potrebbe pertanto limitare i benefici della dietoterapia nei

pazienti affetti da PKU, alterando il controllo metabolico della malattia, nonostante la buona aderenza al trattamento dietetico.

Key words: Microbiota; PKU; Bacteroides

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 155 - Impatto della terapia con sapropterina sul controllo metabolico e sulla gestione dietetica nei pazienti con fenilchetonuria

Maria Rapsomaniki[1], Marzia Scordo[1], Stefania Ferraro[1], Maria Teresa Moricca[1], Vincenza Gerace[1], Chiara Quaranta[1], Daniela Concolino[1]

1 U.O.C Pediatria Specialistica e Malattie Rare, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

---

Introduzione: La Sapropterina rappresenta una terapia efficace nei pazienti affetti da fenilchetonuria responsivi, consentendo un miglior controllo metabolico e un aumento dell'introito della fenilalanina dietetica. L'obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia della terapia in termini di riduzione della fenilalaninemia e di incremento della tolleranza durante il follow-up.

Pazienti e metodi: È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico, su 10 pazienti affetti da Fenilchetonuria (PKU), seguiti presso il nostro centro. La concentrazione plasmatica della fenilalanina è stata valutata mediante cromatografia a scambio ionico, al basale (T0) e dopo 48 ore (T1) dalla somministrazione di Sapropterina (20 mg/kg). I pazienti responder, (riduzione di fenilalaninemia ≥ 30%) hanno avviato il trattamento con Sapropterina. Durante il follow-up sono stati monitorati l'incremento della tolleranza alla fenilalanina e la variazione dell'introito proteico dietetico individuale nel tempo.

Risultati: Sono stati arruolati 10 pazienti con diagnosi di Fenilchetonuria (6 maschi e 4 femmine) di età compresa tra i 7 e i 29 anni (età media 15,5 ± 7,2). Di questi, 6 (60%) erano affetti da fenilchetonuria classica e 4 (40%) da forma Mild. Il test da carico con Sapropterina ha determinato una riduzione significativa della fenilalaninemia, da 441,6± 109,7 µmol/L a 171,8± 100,7 µmol/L, corrispondente a una riduzione percentuale media del 57±18,0% (range 34,6% e 83,3%; IC 95%: 44-70 %; $p<0,001$). Durante il follow-up è stato inoltre osservato un incremento alla tolleranza dietetica nelle PKU classiche, mentre le PKU Mild hanno liberalizzato la dieta.

Conclusioni: La terapia con Sapropterina ha dimostrato una rapida riduzione della fenilalanina ematica (≥ 30% dopo 48 ore dalla prima somministrazione) nei pazienti responsivi e un aumento della tolleranza alle Phe nel lungo termine. Nei pazienti con PKU classica, tale effetto consente una migliore gestione della restrizione dietetica, mentre nella forma Mild favorisce una progressiva liberalizzazione della dieta. Questi risultati confermano, come riportato in letteratura, il ruolo della Sapropterina in quanto importante opzione terapeutica nella PKU, in grado di ampliare le possibilità di trattamento e migliorare la flessibilità nella gestione dietetica.

TOPIC: 5 - La dietetica nelle malattie metaboliche ereditarie

ID: 163 - Comportamento alimentare nei pazienti pediatrici in terapia dietetica per malattie metaboliche ereditarie: studio osservazionale caso-controllo in un centro di riferimento regionale

Aurora Favaro[1], Alice Dianin[1], Pamela Massa[1], Michele Piazza[2], Irene Cunial[1], Davide Mattei[1], Gaetano Cantalupo[3], Giorgio Piacentini[2], Laura Rubert[1]

1 Centro Regionale per lo Screening Neonatale, la Diagnosi e il Trattamento delle Malattie Metaboliche Ereditarie, U.O.C. Pediatria C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italia, **2** U.O.C. Pediatria C, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona, Verona, Italia., **3** Centro per la Ricerca sull'Epilessia in Età Pediatrica (CREP); U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, Italia; Sezione di Biomedicina Innovativa, Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione, Università di Verona

Introduzione: Molte malattie metaboliche ereditarie (MME) richiedono terapie dietetiche con limitazioni o esclusione di alimenti. Da letteratura emerge il rischio aumentato di disturbi della nutrizione e alimentazione nei bambini con patologie croniche in dietoterapia. Questo studio indaga tale aspetto nei bambini con MME.

Metodi: Studio osservazionale trasversale monocentrico caso-controllo (2025-2026) su pazienti (PZ) 8-18 anni in terapia dietetica privativa o limitante vs controlli sani con alimentazione libera. Strumenti: questionario SAFA sottoscale dei disturbi alimentari psicogeni; questionari Neofobia e DietQualityQuestionnaire.

Risultati: 54 soggetti. 27 PZ (età 10,5 anni ±3,2; 59%M, 41%F) con Aminoacidopatie (5), FAODs (12), Difetti dei carboidrati (7), Acidemie Organiche (3). 67% con diagnosi da SNE. 74% a rischio di scompenso metabolico. 85,2% ha iniziato la dieta tra 0 e 3 anni. Controlli: n.27 (età 11 anni ±3,2; 41%M, 59%F).

- Sovrappeso/obesità 33% PZ vs 26% controlli. Obesità 26% (n.7) PZ vs 0% controlli (p=0.0032).

- Disturbi alimentari psicogeni: scale anormali solo nei PZ (n.3; 11%) con punteggi >70 per bulimia (n.3), anoressia (n.1), accettazione corpo (n.1), anoressiaaccettazione corpo (n.1). Punteggi maggiori per condotte bulimiche (p= 0.004) e anoressiche (p= 0.021) rispetto ai controlli.

- Neofobia nel 55.6% PZ vs 40.7% controlli; Neofilia nel 18.5 % PZ vs 44.4% controlli (p=0.14). PZ in dieta privativa più neofobici e meno neofilici (p= 0.007)

-Varietà alimentare 24h: bassa varietà in tutti (DietaryDiversityScore range 0-10, M: PZ 4 vs controlli 5, p=0.33). Varietà inferiore nei pazienti in dieta privativa (p=0.062). Il 67% dei PZ e 59% dei controlli aderisce alle raccomandazioni per dieta sana in prevenzione delle noncommunicable diseases (NCDs) WHO 2018 (p=0.78).

Discussione e conclusioni: Nel nostro campione, i bambini con MME in dietoterapia presentano una maggiore prevalenza di obesità e una tendenza a maggiore vulnerabilità per possibili disturbi alimentari psicogeni per cui è consigliato uno screening psicologico. Il divieto ad assumere alcuni alimenti può portare a maggiore rischio di neofobia alimentare, rispetto alla limitazione. I risultati andrebbero confermati su un campione più ampio attraverso studi multicentrici. L’aderenza alle raccomandazioni per dieta sana in prevenzione delle NCDs dovrebbe essere valutata anche nei pazienti MME in dietoterapia, perchè è possibile nonostante le limitazioni dietetiche.