

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 5 - Screening neonatale dell'Adrenoleucodistrofia X-linked (XALD): validità nell'identificazione precoce di XALD, Malattie dello spettro Zellweger e Sindrome di Aicardi Goutières**

**davide tondu**<sup>1</sup>, **eleonora bonaventura**<sup>1</sup>, **fabio bruschi**<sup>1</sup>, **ylenia vaia**<sup>1</sup>, **luisella alberti**<sup>2</sup>, **cecilia parazzini**<sup>3</sup>, **filippo arrigoni**<sup>3</sup>, **giana izzo**<sup>3</sup>, **alessandra bosetti**<sup>4</sup>, **matilde ferrario**<sup>4</sup>, **luigina spaccini**<sup>5</sup>, **elisa cattaneo**<sup>5</sup>, **maria iascone**<sup>5</sup>, **laura cappelletti**<sup>2</sup>, **simona lucchi**<sup>2</sup>, **elvira verduci**<sup>4</sup>, **crisrina cereda**<sup>2</sup>, XALD-NBS Study Group <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa di Neurologia Pediatrica, COALA (Centro Ospedaliero per l'Assistenza e la cura delle Leucodistrofie e delle condizioni Associate), Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli Studi di Milano, <sup>2</sup> Centro di Genomica Funzionale, Malattie Rare e Laboratorio Regionale di Screening Neonatale, Ospedale Pediatrico Buzzi, Milano, <sup>3</sup> Unità di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, <sup>4</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli Studi di Milano, <sup>5</sup> Unità Operativa di Genetica Medica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, <sup>6</sup> Laboratorio di Genetica Molecolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

---

**Introduzione:** L'adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD) è una malattia perossisomiale, causata da varianti patogenetiche nel gene ABCD1. I principali fenotipi osservati nei maschi sono: Malattia di Addison, Adrenomieloneuronopatia (AMN), Forma cerebrale (cALD). Il trattamento standard per la cALD in Europa è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. La diagnosi precoce è di fondamentale importanza per un trattamento tempestivo in caso di segni d'esordio della forma cerebrale o segni di insufficienza surrenalica, e per questo motivo, diversi paesi hanno già aggiunto X-ALD nei loro programmi di screening neonatale attraverso la valutazione della C26:0-lisofosfatidilcolina (C26:0-LPC). È importante sottolineare che l'incremento dello stesso metabolita può essere positivo in altre malattie perossisomiali (disturbi dello spettro di Zellweger e condizioni correlate, ZSDs) ed è stato suggerito che anche i pazienti affetti da sindrome di Aicardi Goutières (AGS) potrebbero risultare positivi a questa indagine biochimica.

**Metodi:** A giugno 2021 abbiamo avviato in Lombardia uno studio pilota per l'implementazione di X-ALD nel programma di screening neonatale. Esso si basa su un approccio a 3 livelli che include la quantificazione dei valori di C26:0-LPC e di altri metaboliti nel sangue essiccato mediante inizialmente FIA-MS/MS e poi mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (UHPLC -MS/MS) e infine un sequenziamento mirato di nuova generazione per la conferma genetica.

**Risultati:** su 148.394 nuovi nati nel periodo compreso tra giugno 2021 e gennaio 2024.75.523 hanno accettato di essere inclusi nello studio. 1.074 casi sono risultati "non negativi" al test di primo livello e 228 di essi sono risultati ancora "non negativi" al re-test con la stessa tecnica. Tra questi, 10 sono risultati "non negativi" al test di secondo livello (5 maschi e 5 femmine). 4 maschi e 4 femmine sono risultati portatori di varianti patogenetiche nel gene ABCD1; 2 pazienti sono risultati affetti da malattia dello spettro di Zellweger (1 deficit di ACOX1 e 1 indeterminato). Non è stato identificato nessun paziente affetto da Sindrome di Aicardi-Goutières. Tutti i pazienti sono stati presi in carico presso il centro per leucodistrofie COALA secondo uno specifico protocollo di monitoraggio della malattia.

**Conclusioni:** I risultati preliminari del nostro studio pilota confermano la validità della metodica di screening neonatale di X-ALD. Tale approccio sembra essere inoltre utile nell'individuare precocemente pazienti affetti da ZSDs mentre non si conferma efficace nell'individuare pazienti affetti da AGS

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 11 - RIDUZIONE NELL'INCIDENZA DELLA FIBROSI CISTICA IN PIEMONTE E VALLE D'AOSTA: PERCORSI DI SCREENING NEONATALE, TEST AL PORTATORE E DIAGNOSI PRENATALE**

**Pina Sauro**<sup>1</sup>, **Eleonora Nale**<sup>1</sup>, **Sara Napoli**<sup>1</sup>, **Marco Barberis**<sup>2</sup>, **Luca Sbaiz**<sup>2</sup>, **Alessandra Avagnina**<sup>1</sup>, **Luiselda Foglia**<sup>1</sup>, **Elisabetta Muccinelli**<sup>1</sup>, **Letizia Carnieri**<sup>1</sup>, **Teodora Errico**<sup>1</sup>, **Stefania Basso**<sup>1</sup>, **Cinzia Dellarossa**<sup>1</sup>, **Barbara Bortolaso**<sup>1</sup>, **Irene Esposito**<sup>3</sup>, **Valeria**

---

**Introduzione/background:** La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva le cui mutazioni sono localizzate nel gene *CFTR* e che ha maggiore incidenza nella popolazione caucasica (1:2500 nati vivi). In Italia lo Screening Neonatale (SN) per FC è stato introdotto con la legge 104/1992 e oggi la copertura è circa del 99%, con l'applicazione di 5 protocolli differenti, che prevedono anche il riscontro incidentale dello stato di portatore. La riduzione dell'incidenza osservata negli ultimi anni è riconducibile al riscontro di *carrier* allo SN, all'incremento dei test al portatore nella popolazione, all'offerta della diagnosi prenatale invasiva alle coppie di portatori e infine alla diffusione del test del DNA fetale. Per le malattie autosomiche recessive, esso si basa sull'esclusione/conferma della presenza della variante paterna: l'esclusione è indicativa di un feto non affetto o eterozigote come la madre; la conferma rende necessario il test invasivo per differenziare la condizione di portatore da quella di affetto.

**Metodi:** Tra il 2017 e il 2023 sono stati analizzati 180452 neonati, eseguendo il protocollo Tripsinogeno Immuno Reattivo (IRT) – *Second Tier Test* molecolare (388 varianti)/IRT.

**Risultati:** Tra il 2017-2022 l'incidenza di tutte le forme di FC risulta confrontabile tra le Regioni italiane: nel centro di Torino è stata di 1:2201 (FC classica/FC-C 1:2776, CFTR-Related Disorders/CFTR-RD 1:10615) e in Italia di 1:2815 (FC-C 1:4754, CFTR-RD 1:6900). Invece, nel 2023 in Piemonte ci sono state solo 4 diagnosi di CFTR-RD (1:6453) e nessuna di FC-C.

**Discussione/conclusioni:** I progressi effettuati nella gestione della FC sono stati significativi e negli ultimi anni hanno cambiato radicalmente l'epidemiologia e la prognosi della malattia (l'età mediana dei pazienti è passata da 33,9 anni nel 2017 a 39 anni nel 2020), soprattutto grazie all'introduzione di terapie farmacologiche personalizzate rispetto alle diverse varianti patogenetiche. Le diagnosi precoci migliorano la qualità di vita dei pazienti, ma l'incidenza della malattia è in diminuzione e sembra correlare con l'introduzione dello SN, del test del DNA fetale, della diagnosi prenatale, dei test al portatore nei familiari e nella popolazione generale. In generale le diagnosi di FC-C sono in calo, ma l'incidenza totale non sembra cambiare perché aumentano quelle di CFTR-RD, anche grazie al crescente contributo della genetica nella diagnosi della malattia.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 15 - Esperienza dello screening molecolare per le Immunodeficienze nel Veneto Orientale: come differenziare la severità delle forme**

Elena Porcù<sup>1</sup>, Dana Velasquez Rivas<sup>1</sup>, Flavia Solimena<sup>1</sup>, Alice Saracini<sup>1</sup>, Michela Bertan<sup>1</sup>, Antonio Marzollo<sup>2</sup>, Linda Rossini<sup>2</sup>, Vincenza Graganiello<sup>1</sup>, Alessandra Biffi<sup>2</sup>, Alberto Burlina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie - Centro Interregionale Screening Neonatale Esteso, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italy, <sup>2</sup> U.O.C. Oncoematologia Pediatrica - Unità di Trapianto di cellule staminali, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italy

---

**Introduzione/background.** Lo screening molecolare delle immunodeficienze è stato recentemente introdotto in alcuni laboratori di screening neonatale e identifica, grazie a TREC, dalle linfopenie alle forme gravi di Immunodeficienza combinata grave (SCID) per cui è fondamentale la presa in carico urgente dei neonati. In associazione a TREC si usa KREC, marcatore di linfopenie B e Agammaglobulinemia X-linked (XLA). Nel territorio italiano l'esperienza è limitata ed è necessario definire un cut-off condiviso per una maggiore appropriatezza dei richiami.

**Metodi.** Presso il centro screening di Padova sono stati esaminati 5570 campioni di neonati in Multiplex Real-time PCR (kit EONIS PCR-Perkin Elmer e strumenti JanusG3/QuantStudioDx), analizzati in singolo e ripetuti in doppio se positivi al primo test. In caso di retest positivo con TREC<262 e/o KREC<61

copie/10<sup>5</sup>cell è stato richiesto un ulteriore cartoncino dopo 15 giorni. Con TREC<50 i neonati devono essere presi in carico urgentemente, isolati, e si raccomandano emocromo con formula e sottopopolazioni linfocitarie.

**Risultati.** Nella popolazione studiata TREC e KREC hanno rispettivamente una mediana di 1960 e 1729 copie/10<sup>5</sup>cell. Il metodo ha CV intra-assay pari a 15% e 40% e inter-assay di 40% e 35%, per TREC e KREC. Il tasso di richiami in 5 mesi è stato di 0,23% (n=13) per sospetta linfopenia T/SCID e 0,04% (n=2) per sospetta linfopenia B/XLA. Due neonati sono stati presi in carico per ridotti TREC (57 e 149,9 copie/10<sup>5</sup>cell) e hanno confermato linfopenia T moderata e componente naive normale; il primo caso ha riportato la mutazione di FOXP1 in eterozigosi. È stata inoltre identificata 1 SCID da deficit di RAG1 con TREC/KREC=0, confermata avere assenza di linfociti T e B e presenza di NK e sottoposta a trapianto di midollo osseo.

**Discussione/conclusioni.** Lo screening molecolare dà un valore aggiunto e permette di identificare con semplicità forme gravi di SCID. La gestione delle linfopenie meno severe è più complessa rendendo indispensabile una definizione condivisa dei cut-off tra laboratorio e clinica. Il cut-off è stato inizialmente impostato per TREC come suggerito nel kit, mentre per KREC è stato scelto un cut-off meno conservativo. Avendo il test un elevato CV% è stato in seguito introdotto per TREC un cut-off di ripetizione differente (200 copie/10<sup>5</sup>cell) rispetto alla soglia del richiamo (150 copie/10<sup>5</sup>cell) in modo da ridurre il tasso di richiami e aumentare sensibilità e specificità dello screening.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

**ID: 17 - Analisi ICP-MS di elementi in traccia ed ultratraccia da campioni DBS: una piccola goccia di sangue nell'oceano dell'“esposomica”** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Maria Concetta Cufaro<sup>1</sup>, Ada Consalvo<sup>1</sup>, Silvia Valentinuzzi<sup>1</sup>, Maria Lucia Tommolini<sup>1</sup>, Luca Natale<sup>1</sup>, Domenico Ciavardelli<sup>2</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>1</sup>, Damiana Pieragostino<sup>1</sup>, Luca Federici<sup>1</sup>, Claudia Rossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria, CAST, Università degli Studi “G. d’Annunzio” di Chieti-Pescara, Chieti, Italia, <sup>2</sup> Scuola di Medicina, Università degli Studi “Kore” di Enna, Enna, Italia

---

**Introduzione:** L'analisi di elementi in traccia e ultratraccia mediante spettrometria di massa al plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS) costituisce un valido mezzo clinico per la diagnosi in caso di avvelenamento in soggetti esposti professionalmente a metalli pesanti, per il monitoraggio terapeutico e per lo screening precoce in soggetti asintomatici, bambini e neonati. La CDC e l'Accademia dei pediatri americani hanno stipulato delle linee guida con questionari *ad hoc* per quei bambini per cui è necessario valutare la piombemia, al fine di limitare gli effetti da intossicazione grave legati a compromissione neurologica. Il gold standard finora utilizzato per l'analisi multielementare è la puntura venosa, anche se il prelievo di sangue capillare (es. DBS) rappresenta una valida alternativa grazie alla minima invasività, all'agevole trasporto e stoccaggio.

**Metodi:** I campioni di sangue venoso, prelevati in provette con litio eparina, sono stati mineralizzati mediante digestione a caldo con HNO<sub>3</sub> 69% e diluiti in H<sub>2</sub>O prima dell'acquisizione con ICP-MS Agilent Technologies 7900. 50µL di sangue sono stati utilizzati per ottenere i DBS sulle card Capitainer®B50 che sono stati estratti con 3mL di H<sub>2</sub>O e sonicati per 1h. L'analisi di Pb, As, Zn, Al, Cr e Cu è stata effettuata sfruttando l'utilizzo di He nella cella di collisione; mentre, V, Mn, Ag, Se, Tl, Co e Ni sono stati valutati in modalità no-gas. La correzione dell'effetto matrice è stata fatta utilizzando una miscela di SI online (Y, Bi, In) a 20µg/mL. L'esattezza del metodo è stata stabilita stimando le concentrazioni elementari note di materiali di riferimento certificati (CRM) liofilizzati.

**Risultati:** Per l'analisi multielementare da DBS abbiamo sviluppato un semplice protocollo di estrazione per ridurre la contaminazione e ottimizzare i parametri di accuratezza, così da poter valutare la reale estrazione dei metalli da DBS mediante ICP-MS. I dati preliminari mostrano come sia possibile definire dei limiti di quantificazione minimi (0,5 ng/mL) e massimi (10 ng/mL) e come vi sia una buona concordanza analitica tra

il sangue e i DBS analizzati per molti degli elementi oggetto di screening, dimostrata *in primis* dal corretto dosaggio dei CRM.

**Conclusioni:** L'utilizzo di campioni DBS può rappresentare una fonte preziosa anche nell'analisi dell'"esposoma" multielementare in ICP-MS in termini di ambiente esterno generale e specifico in soggetti occasionalmente o cronicamente esposti a metalli pesanti.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

**ID: 38 - SECOND TIER TEST IN FLOW INJECTION ANALYSIS ACCOPPIATA ALLA SPETTROMETRIA DI MASSA TANDEM: DETERMINAZIONE DI OMOCISTEINA, ACIDO METILMALONICO, ACIDO METILCITRICO, PROPIONILGLICINA E ACIDO ETILMALONICO**

**Pina Sauro**<sup>1</sup>, Alessandro Mussa<sup>1</sup>, Francisco A. Ferron<sup>2</sup>, Luiselda Foglia<sup>1</sup>, Varvara Guaraldo<sup>1</sup>, Veronica Battista<sup>1</sup>, Roberta Maddalena<sup>1</sup>, Tiziana Monachello<sup>1</sup>, Elena Cocco<sup>1</sup>, Barbara Bortolaso<sup>1</sup>, Francesco Porta<sup>3</sup>, Marco Spada<sup>3</sup>, Enza Pavanello<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SS Screening Prenatale e Neonatale, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, <sup>2</sup> Revvity, <sup>3</sup> SC Pediatria, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

---

**Introduzione/background:** I *Second Tier Test* (2TT) sono esami di secondo livello eseguiti solo sul ristretto sottogruppo di neonati che presentano l'alterazione di un aminoacido e/o di un'acilcarnitina allo Screening Neonatale Estes e in cui vengono determinati i metaboliti tossici: i più ricercati sono Acido Metilmalonico (MMA), Acido Metilcitrico (MCA) e Propionilglicina (PGLY) per aumento della Propionilcarnitina (C3, ~86% dei 2TT totali), Omocisteina (HCY) per aumento (~10%) o diminuzione della Metionina (MET, ~2%), Acido Etilmalonico (EMA) per incremento della Butirilcarnitina (C4, ~2%).

**Metodi:** Il metodo utilizza un flusso di 0,4 mL/min e un gradiente 60%A-40%B (fase mobile: A=acqua/acido formico 0,05%, B=acetonitrile/acido formico 0,05%). Le sedute sono state eseguite in parallelo utilizzando una colonna cromatografica Gemini 3µm C6-Phenyl (110 Å, 100x2 mm) su Qsight 225 MD (Revvity) e su Xevo TQD (Waters), mentre le analisi in *Flow Injection Analysis* (FIA) solo su Qsight 225 MD. La quantificazione dei campioni è avvenuta utilizzando una curva di calibrazione (8 punti con concentrazioni crescenti: 0, 2,5, 5, 10, 20, 40, 80, 160 µM), monitorata dai Controlli di Qualità Interni (CQI) commerciali (3 livelli con concentrazioni crescenti da 0 a 40 µM per MMA, MCA e PGLY e da 0 a 80 µM per HCY ed EMA) e dai campioni del CDC di Atlanta. Nella preparazione di tutti i campioni, i calibratori e i CQI, sono stati utilizzati anche standard interni deuterati (HCY-d<sub>4</sub>, MMA-d<sub>3</sub>, MCA-d<sub>3</sub>, PGLY-d<sub>5</sub>, EMA-d<sub>3</sub>).

**Risultati:** Per tutti e 5 gli analiti analizzati i risultati in FIA sono sovrapponibili a quelli ottenuti in cromatografia liquida ad ultra alta prestazione (UHPLC) sia sul Qsight 225 MD che sullo Xevo TQD; in particolare, la correlazione è ottima (coefficiente di correlazione  $R^2 \geq 0,98$ ) e l'accuratezza è sempre compresa tra 80-120%, spesso con performance migliori in FIA.

**Discussione/conclusioni:** I 2TT sono strumenti per ottimizzare sensibilità e specificità (da una parte riducono il numero di richiami e di falsi positivi e dall'altra indirizzano verso il sospetto di malattia, contribuendo alla diagnosi differenziale). Questi test si eseguono in UHPLC-spettrometria di massa tandem, ma richiedono 10 min/campione, mentre l'utilizzo della FIA riduce notevolmente i costi e i tempi (<2 min/campione), permettendo una refertazione più tempestiva e rendendo più percorribile l'utilizzo di una curva di calibrazione, in grado di ottimizzare accuratezza e precisione.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

**ID: 72 - EFFETTO DELLA TEMPERATURA SUL TSH NEONATALE: DATI DEL PROGRAMMA DI SCREENING IN ABRUZZO** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

**Sara Verrocchio**<sup>1</sup>, Daniela Semeraro<sup>1</sup>, Claudia Rossi<sup>2</sup>, Damiana Pieragostino<sup>2</sup>, Ilaria Cicalini<sup>2</sup>, Piero Chiacchiaretta<sup>2</sup>, Eleonora Aruffo<sup>2</sup>, Alessandra Mammarella<sup>3</sup>, Piero Di Carlo<sup>2</sup>, Luca Federici<sup>2</sup>, Ines Bucci<sup>1</sup>

**Introduzione** Lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito (IC) oltre ad essere un irrinunciabile intervento di medicina preventiva, è uno strumento utile per lo studio della fisiopatologia tiroidea neonatale. La maggior parte dei programmi utilizza, come test di screening, il dosaggio su spot del TSH i cui livelli sono influenzati da una serie di fattori (materni, neonatali, ambientali). Lo studio di questi fattori è utile per ottimizzare il cut-off e gli algoritmi decisionali. In questo lavoro abbiamo analizzato l'influenza di un fattore ambientale, la temperatura, sui livelli di TSH allo screening.

**Materiali e metodi** Tra il primo gennaio 2019 e il 31 dicembre 2023 sono stati sottoposti a screening per IC 40.959 neonati. Il TSH su spot, su prelievo a 48-72 ore, è stato dosato con metodo immunofluorimetrico (GSP neonatal hTSH-Revvity). E' stata analizzata la distribuzione dei valori di TSH di neonati a termine, normopeso; sono stati esclusi neonati con anagrafiche non complete. I dati della media mensile della temperatura regionale sono stati ottenuti dal Centro Funzionale e Ufficio Idrologia, Idrografico, Mareografico - Agenzia di Protezione Civile della Regione Abruzzo. La correlazione tra temperatura e TSH è stata valutata mediante fitting lineare.

**Risultati** La popolazione utilizzata per il presente studio è stata di 30.907 neonati. Il TSH neonatale è risultato significativamente più alto nei mesi invernali con un pattern riproducibile in tutti gli anni esaminati. La media del TSH neonatale è risultata inversamente correlata alla temperatura media regionale ( $r=-0.73$ ).

**Conclusioni** Alcuni studi hanno dimostrato variazioni stagionali del TSH neonatale riportando valori più elevati in inverno o in autunno. La causa di questa variazione non è nota (dieta a minor contenuto di iodio in inverno Stimolo della bassa temperatura sull'ipofisi fetale). In questo lavoro confermiamo l'andamento stagionale del TSH e l'influenza della temperatura sui valori di TSH allo screening neonatale.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 73 - SCREENING NEONATALE DELLA FIBROSI CISTICA IN ABRUZZO: RISULTATI DEI PRIMI 7 ANNI DI ATTIVITA'** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

**Daniela Semeraro**<sup>1</sup>, Sara Verrocchio<sup>1</sup>, Damiana Pieragostino<sup>2</sup>, Ilaria Cicalini<sup>2</sup>, Maria Concetta Cufaro<sup>2</sup>, Pietro Ripani<sup>4</sup>, Stefano Pantano<sup>4</sup>, Maria Di Sabatino<sup>4</sup>, Maria Pia Cilli<sup>4</sup>, Noemi Di Giammarco<sup>4</sup>, Rossella Ferrante<sup>3</sup>, Liborio Stuppia<sup>3</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>2</sup>, Claudia Rossi<sup>2</sup>, Ines Bucci<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento DMSI, Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italy., <sup>2</sup> Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria DTIMO, Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italy., <sup>3</sup> Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Dipartimento di Scienze Psicologiche, della Salute e del Territorio DiSPuTer, Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italy, <sup>4</sup> UOSD Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica per la regione Abruzzo Asl Teramo P.O. San Liberatore Atri, Italy

---

**Introduzione** Lo screening neonatale della Fibrosi Cistica (FC) in Abruzzo è iniziato solo nel 2016, in ritardo rispetto al resto delle Regioni. In questo lavoro riportiamo i dati dei primi 7 anni di attività del programma. **Metodi** Abbiamo esaminato i dati dei neonati sottoposti a screening neonatale per FC dal 1° agosto 2016 al 31 Dicembre 2023. Il programma di screening si basa sul protocollo IRT/DNA/IRT e prevede 3 livelli: 1° dosaggio di immunotripsina reattiva (IRT) su Dried Blood Spot (DBS) su prelievo effettuato a 48/72 h (e a 28 giorni per i neonati con IRT superiore alla soglia richiamo) mediante immunofluorimetria a tempo risolto; 2° analisi molecolare del gene CFTR; 3° test del sudore. Vengono considerati positivi al test di screening e indirizzati al test del sudore: 1) i neonati con IRT maggiore del cut off e 1/2 varianti del gene CFTR; 2) i neonati con IRT elevata al richiamo anche in assenza di varianti. Indipendentemente dai valori di IRT, per i neonati con patologia meconiale è richiesto il test del sudore e, per quelli con familiarità, l'analisi molecolare. **Risultati** Sono stati sottoposti a screening 64.296 neonati; per 1022 è stata richiesta l'analisi molecolare del gene CFTR, sono stati indirizzati al test del sudore un totale di 137 neonati: 121 portatori di

1/2 varianti del gene CFTR e 16 con analisi molecolare negativa, ma con IRT elevata al richiamo. Per 32 neonati era segnalata patologia meconiale, 5 di questi avevano 1/2 varianti (15%) e 2 sono risultati affetti da FC classica. Inoltre dei 69 neonati con familiarità per FC, 31 sono risultati portatori (45%) e nessuno affetto da FC. In totale 17 neonati sono risultati affetti da FC classica e 4 da CFSPID (Cystic Fibrosis Screening Positive Inconclusive Diagnosis). Al momento un solo neonato con FC classica è risultato negativo allo screening. Il più alto valore predittivo positivo è stato osservato nel 2018 (25%). La prevalenza della FC classica in Abruzzo è di 1: 3.572 neonati esaminati. **Discussione** La prevalenza di FC in Abruzzo è sovrapponibile alla media nazionale. Il protocollo IRT/DNA/IRT garantisce una sensibilità elevata e un valore predittivo positivo soddisfacente. Il monitoraggio degli indicatori è essenziale per migliorare la performance del programma.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 76 - Lo screening neonatale esteso mediante spettrometria di massa tandem: risultati dal 2019 al 2023 in Regione Abruzzo.**

**Silvia Di Michele**<sup>1</sup>, Ilaria Cicalini<sup>2</sup>, Maria Concetta Cufaro<sup>2</sup>, Claudia Basti<sup>3</sup>, Attilio Branciaroli<sup>4</sup>, Patrizia Brindisino<sup>5</sup>, Valentina Chiavaroli<sup>6</sup>, Massimo Cinque<sup>7</sup>, Gianna De Tollis<sup>8</sup>, Sandra Di Fabio<sup>3</sup>, Susanna Di Valerio<sup>6</sup>, Adelina Primavera<sup>9</sup>, Nicola Ranieri<sup>10</sup>, Alessandra Scardapane<sup>5</sup>, Antonio Sisto<sup>11</sup>, Cynzia Spagnuolo<sup>9</sup>, Micaela Gentilucci<sup>12</sup>, Cristiano Rizzo<sup>13</sup>, Diego Martinelli<sup>13</sup>, Carlo Dionisi Vici<sup>13</sup>, Maurizio Rosati<sup>14</sup>, Maurizio Arico<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatria, PO Pescara, <sup>2</sup> Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti - Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria DTIMO, Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti, <sup>3</sup> Neonatologia e TIN, PO L'Aquila, <sup>4</sup> Pediatria e Nido, PO Sant'Omero (TE), <sup>5</sup> Pediatria e Nido, PO Vasto (CH), <sup>6</sup> Neonatologia e TIN, PO Pescara, <sup>7</sup> Pediatria e Nido, PO Sulmona (AQ), <sup>8</sup> PO Pediatria e Nido, Avezzano (AQ), <sup>9</sup> Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, PO Chieti, <sup>10</sup> Pediatria e Nido, PO Lanciano (CH), <sup>11</sup> Pediatria e Neonatologia, PO Teramo, <sup>12</sup> SIAN-Sportello Malattie Rare, PO Pescara, <sup>13</sup> Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, <sup>14</sup> Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento Materno-Infantile, PO Pescara

---

**Introduzione** Lo screening neonatale esteso (SNE) per i difetti congeniti del metabolismo è uno dei più avanzati strumenti di prevenzione secondaria in medicina, poiché consente una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo. Lo screening neonatale esteso è divenuto LEA in Italia dal 2017 (L167/2016, DPCM 12/01/2017). In Abruzzo lo SNE è stato avviato alla fine del 2018. Scopo del presente studio è valutare gli esiti dello screening neonatale esteso mediante spettrometria di massa tandem (MS/MS) nei primi cinque anni di attività. **Metodi** Abbiamo rivalutato i disordini metabolici identificati mediante MS/MS analizzando i dati della nostra casistica sul totale dei 40959 nati dal 01/01/2019 al 31/12/2023. I test di secondo livello sono stati ampiamente utilizzati per ridurre i falsi positivi. Tutti i neonati richiamati sono stati sottoposti a conferma biochimica attraverso l'invio di campioni al laboratorio di Patologia Metabolica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) ed analisi genetica (presso OPBG fino al 2022, poi presso Università di Chieti). **Risultati** I richiami totali sono stati 900 sul totale dei 40959 nati nel periodo di osservazione (recall rate 2,19%). I neonati inviati alla conferma diagnostica per alterazioni in MS/MS sono stati 91. Gli esami di conferma hanno permesso di individuare 48 neonati affetti da malattie metaboliche, di cui 33 malattie metaboliche ereditarie (MME) e 15 malattie che rientrano nelle diagnosi differenziali previste dal panel di legge. Tra le MME sono risultate più frequenti le amminoacidopatie (18/33, 54,54%), seguite dai difetti di ossidazione degli acidi grassi (14/33, 42,4%) e da un solo caso di difetto del metabolismo degli acidi organici (deficit di CblC). Tra i difetti metabolici in diagnosi differenziale sono risultati più frequenti il deficit isolato di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (3-MCC) e il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta (SCAD). Infine sono stati riscontrati 8 casi di tirosinemia transitoria e 14 difetti secondari a carenze materne (vitamina B12, vitamina B2, carnitina). Complessivamente sono stati individuati 48 bambini affetti da malattie metaboliche ereditarie con un valore predittivo positivo (VPP) pari a 5.3%. **Conclusioni** Questo lavoro documenta i risultati raggiunti dall'introduzione dello screening mediante spettrometria di massa tandem in Abruzzo. I nostri dati sono perfettamente in linea con il VPP medio dei centri italiani. (RT Simmesn 2022)

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 83 - VALUTAZIONE BIOCHIMICA COMBINATA AL SEQUENZIAMENTO DEL DNA NELLO SCREENING NEONATALE ESTESO DELLE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE: L'ESPERIENZA IN UN CENTRO DI RIFERIMENTO ITALIANO**

**Simona Fecarotta**<sup>1</sup>, Lorenzo Vaccaro<sup>2</sup>, Alessandra Verde<sup>3</sup>, Marianna Alagia<sup>1</sup>, Alessandro Rossi<sup>3</sup>, Chiara Colantuono<sup>4</sup>, Mariateresa Cacciapuoti<sup>4</sup>, Patrizia Annunziata<sup>4</sup>, Sara Riccardo<sup>4</sup>, Antonio Grimaldi<sup>2</sup>, Tonya Fusco<sup>2</sup>, Rosa De Santis<sup>2</sup>, Fernando Barretta<sup>5</sup>, Lucia Albano<sup>6</sup>, Daniela Crisci<sup>6</sup>, Fabiana Vallone<sup>6</sup>, Antonietta Tarallo<sup>3</sup>, Marcella Cesana<sup>3</sup>, Nicola Brunetti-Pierri<sup>3</sup>, Giulia Frisso<sup>5</sup>, Margherita Ruoppolo<sup>5</sup>, Davide Cacchiarelli<sup>2</sup>, Giancarlo Parenti<sup>3</sup>

<sup>1</sup> AOU Federico II – Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli, Italia, <sup>2</sup> Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli, Italy, <sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli “Federico II”, Italia, <sup>4</sup> NEGEDIA srl, Pozzuoli, Naples, Italy, <sup>5</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli “Federico II”, Italia, <sup>6</sup> CEINGE-Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli, Italia

---

**Introduzione** I programmi di screening neonatale esteso (SNE) hanno migliorato la salute di pazienti con malattie metaboliche ereditarie (MME). I metodi analitici biochimici sono considerati il gold-standard per lo SNE, ma esistono difficoltà interpretative in caso di analiti non specifici, portatori, condizioni materne o risultati non conclusivi. Nei casi di positività allo SNE spesso è necessario interrogare i dati genomici come complemento ai dati biochimici, in particolare quando questi non sono sufficienti per la diagnosi. Il sequenziamento di nuova generazione (NGS) è un prezioso strumento per la diagnosi di malattie genetiche, incluse le MME, ma comporta sfide importanti se utilizzato come approccio di prima linea nello screening neonatale. Lo scopo dello studio è valutare un approccio integrato e parallelo di analisi biochimiche di conferma e di sequenziamento genomico, quale algoritmo diagnostico applicato ai neonati richiamati SNE.

**Metodi** In 108 neonati riferiti per positività allo SNE abbiamo eseguito in parallelo approfondite procedure biochimiche di conferma e NGS su dried blood spot (DBS). L'analisi NGS si basava sull'applicazione di librerie di sequenziamento dell'esoma, con analisi limitata a 105 geni coinvolti nella diagnosi differenziale di 46 MME oggetto dello SNE. Per ciascun caso abbiamo valutato se l'approccio basato esclusivamente su dati biochimici sarebbe stato sufficiente per definire la diagnosi o se l'analisi molecolare fosse stata indispensabile o di supporto per la conclusione.

**Risultati** Con questo approccio abbiamo risolto il 100% dei casi. Nel 39,8% (43/108) l'analisi genetica è stata necessaria alla conclusione (critica nel 17,5% e utile nel 22,3% dei casi). In totale, abbiamo identificato 23 affetti (con varianti in omozigosi o eterozigosi composita o con diagnosi biochimica supportata da una sola variante nel gene corrispondente in un caso), 32 falsi positivi, 12 individui riferiti per condizioni materne (deficit di vitamina B12) e 41 eterozigoti. Il contributo dell'analisi molecolare ad una corretta valutazione variava in diverse malattie.

**Conclusioni** In questo studio, abbiamo valutato l'efficacia della combinazione di approcci biochimici e molecolari nella diagnosi di MME applicata allo SNE. L'algoritmo proposto potrebbe diventare il gold-standard per la diagnosi di neonati riferiti allo SNE, con potenziale riduzione dell'impatto, dei tempi necessari alla conclusione diagnostica e dei costi per il sistema sanitario.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 88 - Progetto Pilota in Abruzzo: una panoramica sull'attività di screening neonatale per le malattie di accumulo lisosomiale** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

**Alberto Frisco**<sup>1</sup>, MariaLucia Tommolini<sup>2</sup>, Silvia Valentinuzzi<sup>3</sup>, Maria Concetta Cufaro<sup>2</sup>, Iaria Cicalini<sup>2</sup>, Mirco Zucchelli<sup>2</sup>, Rossella Ferrante<sup>4</sup>, Ines Bucci<sup>5</sup>, Francesco Chiarelli<sup>6</sup>, Maurizio Arico<sup>7</sup>, Luca Federici<sup>2</sup>, Claudia Rossi<sup>2</sup>, Liborio Stuppia<sup>4</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>2</sup>, Damiana Pieragostino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italia; Università telematica Leonardo Da Vinci, Chieti, Italia; Center for Advanced Studies and Technology, Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria,

Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italia; Center for Advanced Studies and Technology, Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italia,<sup>3</sup> Dipartimento di Farmacia, Università "G. D'Annunzio" di Chieti, Via dei Vestini, 66100, Chieti, Italia; Center for Advanced Studies and Technology, Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italia ,<sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Psicologiche, della Salute e del Territorio, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, 66100, Chieti, Italia; Center for Advanced Studies and Technology, Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italia ,<sup>5</sup> Center for Advanced Studies and Technology, Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italia; Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italia,<sup>6</sup> Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italia,<sup>7</sup> U.O.C. Pediatria, Ospedale Santo Spirito, Azienda Sanitaria Pescara, 65121 Pescara, Italia

---

**Background:** Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono un gruppo di disordini metabolici ereditari causati da deficit enzimatici nei lisosomi con conseguente accumulo di substrato non degradato. L'aumento delle terapie disponibili e l'importanza di un intervento tempestivo hanno spinto l'inserimento di queste malattie nello screening neonatale esteso (SNE). A partire da Dicembre 2022, la regione Abruzzo ha promosso un Progetto Pilota per l'inclusione di altre malattie rare nell'analisi SNE, tra cui alcune LSD come la mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS I), la malattia di Fabry e quella di Gaucher. Con questo lavoro presentiamo la nostra esperienza e i risultati ottenuti con il progetto pilota nello screening delle LSD (Dicembre 2022-Maggio 2024). **Metodi:** L'analisi di primo livello tramite FIA-MS/MS consente la misurazione dell'attività degli enzimi  $\beta$ -glucocerebrosidasi acida (ABG),  $\alpha$ -galattosidasi acida (GLA) e  $\alpha$ -L-iduronidasi acida (IDUA) su spot di sangue secco (DBS) per supportare la diagnosi di Gaucher, Fabry e MPS I, rispettivamente. Alterazioni delle attività di ABG e GLA vengono confermate tramite analisi di secondo livello su DBS in LC-MS/MS. Attualmente, la diagnosi di MPS I non è supportata da analisi di secondo livello; perciò, valori al di sotto del cut-off vengono valutati dal clinico e confermati geneticamente. I cut-off dell'attività enzimatica in uso sono stati calcolati sulla base della popolazione neonatale (Cut-off Analyzer). **Risultati:** Dall'inizio del progetto pilota ad oggi, 5997 neonati sono stati sottoposti allo screening delle LSD. A questi si aggiungono pazienti pediatrici i cui campioni sono stati attenzionati per ragioni cliniche e necessità di follow-up. Abbiamo effettuato 219 re-test (3,7%) e 369 second-tier test (6.2%) per conferma e follow-up (dopo l'indagine di secondo livello 97,3% è risultato negativo). Con le nostre analisi di screening abbiamo identificato 11 pazienti positivi (0,18%). La MPS I risulta essere la patologia con l'incidenza più alta. **Conclusioni:** l'attuazione di tale programma di screening è corroborato dalla sua efficacia e dall'elevata incidenza dei disturbi indagati. Il second tier test risulta necessario qualora si vogliano inserire tali analisi nel pannello delle patologie screenate, altrimenti il recall rate sarebbe molto elevato. Infine, dal momento che emergono diverse positività asintomatiche, è giusto interrogarsi sul fatto che sia corretto o meno segnalare e diagnosticare tali condizioni.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 89 - Caso clinico di malattia di Gaucher con fenotipo intermedio di tipo 2-3: luci e ombre nell'era dello screening neonatale.**

Diletta Ingrosso<sup>1</sup>, Alessandro Maggitti<sup>1</sup>, Nella polidori<sup>1</sup>, Angela Annunziata D'arcangelo<sup>1</sup>, Francesco Chiarelli<sup>1</sup>, **Angelika Anna Mohn**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Università di Chieti, Chieti, Italia

---

La malattia di Gaucher (GD) è una malattia da accumulo lisosomiale (LSD) a trasmissione autosomica recessiva causata da una carenza dell'enzima lisosomiale beta-glucosidasi acida (GCase), codificato dal gene GBA. La GD è classificata in tre tipi basati sull'assenza (GD1) o presenza e gravità (GD2 e GD3) del coinvolgimento del sistema nervoso. Tuttavia, queste distinzioni non sono assolute ed è sempre più evidente che le forme di GD neuropatiche rappresentano un continuum fenotipico rispetto alle forme non neuropatiche, in cui le correlazioni genotipo-fenotipo sono spesso non conclusive.

Riportiamo un caso di GD in età pediatrica con un fenotipo intermedio di tipo 2-3, diagnosticato nel 2000, quando lo screening neonatale esteso non era ancora disponibile. Un maschio caucasico, nato a termine da una coppia non consanguinea dopo gravidanza normodecorsa, è giunto all'attenzione per spleno-

epatomegalia. Nel periodo neonatale riferito sospetto di istiocitosi. Il paziente presentava un ritardo dello sviluppo staturale ponderale e dello sviluppo psicomotorio. La diagnosi di malattia di Gaucher fu sospettata dopo aver eseguito il dosaggio dell'enzima chitotriosidasi nei leucociti e poi confermata con il test di attività della beta-glucosidasi. L'analisi del gene GBA ha rilevato una nuova mutazione, tuttora mai descritta in letteratura (T231R) su un singolo allele; la seconda mutazione non è stata mai trovata, nonostante ulteriori analisi genetiche. In ragione della conferma diagnostica è stata avviata terapia sostitutiva enzimatica (ERT) con Imiglucerasi. Il paziente ha sviluppato competenze linguistiche e cognitive normali e ha frequentato la scuola con buone prestazioni, tuttavia con importante sostegno motorio. Durante la storia naturale della patologia il paziente non ha mai presentato crisi ossee. All'età di 15 anni, con la comparsa di epilessia mioclonica resistente ai farmaci, si è verificata un'importante regressione e deterioramento neurologico, fino alla necessità di sedazione palliativa e decesso.

Questo caso ci permette di ampliare le conoscenze fenotipiche-genotipiche, essendosi apparentemente espressa una patologia con fenotipo grave in eterozigosi. Tale ampliamento è indispensabile per eseguire un counseling genetico accurato all'interno del programma dello screening neonatale, relativamente alle patologie lisosomiali.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 99 - Approcci di metabolomica untargeted per la ricerca di nuovi biomarcatori in una paziente pediatrica affetta da malattia di Niemann-Pick B in ERT**

Silvia Valentinuzzi<sup>1</sup>, Ilaria Cicalini<sup>2</sup>, Daniela Trotta<sup>3</sup>, Alice Di Sebastiano<sup>1</sup>, Fabrizio Di Giuseppe<sup>2</sup>, Piero Del Boccio<sup>1</sup>, Luca Federici<sup>4</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>4</sup>, Damiana Pieragostino<sup>4</sup>, Claudia Rossi<sup>4</sup>, Maurizio Aricò<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Farmacia, Center for Advanced Studies and Technology (CAST) - Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti, <sup>2</sup> Center for Advanced Studies and Technology (CAST) - Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti, <sup>3</sup> U.O.C. Pediatria, Azienda USL di Pescara, <sup>4</sup> Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria (DTIM&O), Center for Advanced Studies and Technology (CAST) - Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti

---

**Background.** La malattia di Niemann-Pick B, causata dal deficit di sfingomielinasi acida (ASMD), si manifesta durante l'infanzia con epatosplenomegalia, ritardo di crescita, infezioni polmonari ricorrenti e piastrinopenia. Nel novembre 2023 AIFA ha approvato la produzione e l'utilizzo di Xenpozyme come terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per il trattamento della NPD-B. Come in altre malattie da accumulo, la rarità insieme alla variabilità del fenotipo mettono in difficoltà il clinico per le scelte terapeutiche. L'eventuale disponibilità di biomarcatori assume quindi un valore rilevante. La caratterizzazione metabolica olistica tramite approcci di metabolomica untargeted (MU) è uno strumento utile per profilare lo stato fenotipico prodotto dal background genetico. Poiché la brevissima emivita del farmaco non consente di apprezzare alcun aumento dell'attività di ASM, l'applicazione della MU può guidare la scoperta di nuovi biomarcatori con cui valutare l'efficacia della ERT, anche su spot di sangue secco (DBS). **Metodi.** Nel dicembre 2023, subito dopo l'approvazione AIFA dell'uso clinico della ERT con olipudase, abbiamo studiato prospettivamente una paziente pediatrica di 11 anni, affetta da ASMD con interstiziopatia polmonare, moderata elevazione delle transaminasi e ritardo di crescita. I campioni DBS, al momento della diagnosi e 4 mesi dopo l'inizio della ERT, sono stati caratterizzati tramite MU per individuare meccanismi patogenetici e possibili biomarcatori di valutazione della progressione della malattia e di risposta al trattamento. L'analisi statistica e funzionale ha evidenziato le features metaboliche clinicamente più rilevanti. **Risultati.** Alla diagnosi, il DBS ha mostrato attività ASM molto ridotta (0.40  $\mu\text{M}/\text{h}$ , cut-off > 2.95  $\mu\text{M}/\text{h}$ ), confermata con un'eterozigosi composta patogenetica. L'analisi MU ha rivelato più di 2000 composti, di cui numerosi differenziali, che sembrerebbero modulare processi patogenetici di infiammazione, alterata autofagia e disfunzione mitocondriale implicanti diverse classi lipidiche, il cui trend risulta invertito dall'ERT. **Discussione.** L'applicazione della MU su DBS nella valutazione del primo caso di ASMD trattato nel nostro paese dopo l'immissione in commercio della ERT, permette di identificare trend molecolari modulati dalla terapia e prognostici di risposta al trattamento, nonché di identificare potenziali biomarcatori di diagnosi, prognosi e monitoraggio della terapia nel tempo.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 102 - SCREENING NEONATALE PER ADA-SCID: ESPERIENZA NELLA SICILIA OCCIDENTALE**

**LAURA SANTORO<sup>1</sup>**, STEFANIA GRACI<sup>1</sup>, ROSARIA AMODEO<sup>1</sup>, GIULIA NARISI VARSALONA<sup>1</sup>, ANTONINO TRIZZINO<sup>2</sup>, PAOLO D'ANGELO<sup>2</sup>, FRANCESCO GERVAZI<sup>3</sup>, TOMMASO SILVANO ARONICA<sup>3</sup>, MARIA PITRONE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Diagnostica Avanzata –U.O.S. Pat.Clin. Ped. Lab CSNE, Ospedale Pediatrico G. di Cristina, Palermo, Italia, <sup>2</sup> U.O.C. Oncoematologia Ped ARNAS Civico Palermo, Italia, <sup>3</sup> Dipartimento di Diagnostica Avanzata –U.O.C. Patologia Clinica, ARNAS Civico Palermo, Italia

---

**Introduzione:** Il deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID) è un disturbo metabolico delle purine che colpisce principalmente la maturazione dei linfociti. Lo spettro fenotipico di ADA-SCID comprende l'immunodeficienza combinata grave ad esordio precoce (early onset) e l'immunodeficit "ad esordio tardivo" (late/delayed onset), caratterizzate da una disregolazione immunitaria con gravi infezioni ricorrenti. In entrambe le forme già alla nascita si accumulano nel sangue periferico i metaboliti adenosina (ADO) e 2'deossiadenosina (d-ADO), usati come marcatori nel programma screening neonatale (SNE) in spettrometria di massa tandem (MS/MS).

**Materiali e Metodi:** Dal 2018 nel CSN della Sicilia Occidentale sono stati sottoposti a SNE per ADA-SCID 111.204 nati. Per la determinazione di ADO e d-ADO è utilizzata la tecnica FIA-MS/MS con metodo non derivatizzato, già in uso per lo SNE metabolico obbligatorio. Le alterazioni di ADO e d-ADO sono state confermate al second tier test su DBS in LC-MS/MS. Le sottopopolazioni linfocitarie sono studiate in citometria a flusso multiparametrica.

**Risultati:** Il primo caso identificato allo SNE mostrava rapporto ADO/d-ADO suggestivo di ipotesi diagnostica delayed onset. Dalle indagini clinico-diagnostiche si evidenziava unicamente ipogammaglobulinemia ed attività enzimatica lievemente ridotta. Durante il follow-up non ha mai presentato episodi infettivi gravi. Il sequenziamento del gene ADA ha permesso l'identificazione della mutazione missenso c.454 C>A in omozigosi, classificata di incerto significato (Clin Var). Nel secondo caso il rapporto ADO/d-ADO era indicativo della forma early onset. Le prime analisi evidenziavano una profonda linfopenia (100/mmc), immunofenotipo con riduzione delle popolazioni linfocitarie T e B ed alterazione del repertorio naivememory. L'assenza della funzione immunologica di tipo cellulare ed umorale ha confermato il fenotipo di grado severo. L'analisi genetica ha permesso di identificare la variante splice donor c.2181 G>A in omozigosi, classificata "likely-pathogenic" (Clin Var)

**Conclusioni:** La nostra esperienza conferma che lo SNE in MS/MS per ADA-SCID consente di identificare i fenotipi early, delayed/late-onset con alta specificità (assenza falsi positivi). Nella nostra popolazione è stata riscontrata una rilevante differenza di incidenza (1:55.602) rispetto alla media europea (~1:500.000), suggerendo una sottostima dovuta alla mancanza di uniformità dei pannelli SNE europei per ADA-SCID.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 104 - Lo screening neonatale della galattosemia: un caso clinico da approfondire**

**ROSARIA AMODEO<sup>1</sup>**, LAURA SANTORO<sup>1</sup>, STEFANIA GRACI<sup>1</sup>, LETIZIA COCCIADIFERRO<sup>1</sup>, LOREDANA LAZZARO<sup>1</sup>, CINZIA CASTANA<sup>2</sup>, ANTONELLA DI FIORE<sup>2</sup>, MICHELA CASSANELLO<sup>3</sup>, TOMMASO SILVANO ARONICA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Diagnostica Avanzata –U.O.S. Pat.Cin. Ped. Lab CSNE, Ospedale Pediatrico G. di Cristina, Palermo, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento di Malattie Metaboliche-CCR- SNE, Ospedale Pediatrico G. di Cristina, Palermo, Italia, <sup>3</sup> LABSIEM- Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo e Screening Neonatali, UNIGE - IRCCS G. Gaslini, Genova, Italia

---

**BACKGROUND** La galattosemia è un raro disordine ereditario del metabolismo del galattosio. La forma classica dovuta al deficit di galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) è caratterizzata da clinica

severa. Anche il deficit di altri enzimi del *pathway di Leloir* (galactokinase, uridine diphosphategalactose-4-epimerase e mutarotase) può alterare il metabolismo del galattosio.

**MATERIALI E METODI** All'interno del programma screening neonatale della Sicilia Occidentale, il galattosio totale (tGAL) è stato quantificato con metodo enzimatico in fluorescenza, mentre l'attività della GALT con metodo enzimatico semiquantitativo. La concentrazione di tGal è stata verificata con uno studio in cieco interlaboratorio. L'analisi molecolare è stata eseguita mediante sequenziamento in NGS e confermata in Sanger.

**RISULTATI** Riportiamo un caso di galattosemia risultato positivo al secondo screening: falso negativo al 1° test Al prelievo basale (48-72 h) i valori di tGal risultano borderline (due dosaggi negativi su tre), al test di richiamo si rilevano valori molto elevati di tGal e GALT significativamente ridotta. Inizia terapia dietetica e contestualmente esegue 3° prelievo che risulta nella norma. Riprende alimentazione con latte adattato e si eseguono ulteriori dosaggi di tGAL, sempre normali. In 28a giornata si riscontra moderato aumento di galattosio. Dieta libera in stretto follow up biochimico e obiettività clinica sempre negativa. Il dosaggio del tGAL eseguito dal Laboratorio di screening di Genova sugli stessi campioni è risultato sovrapponibile a quello eseguito nel nostro laboratorio. L'analisi molecolare del pannello per galattosemia ha permesso di identificare tre varianti del gene GALT in eterozigosi, due VUS (SNV e DEL) e la variante c.814C>T, classificata in Clin Var "Pathogenic or Pathogenic like".

**CONCLUSIONI** In letteratura la SNV c.814C>T risulta associata alla malattia, anche se non sono state riportate prove sperimentali che dimostrino un impatto di questa mutazione sulla funzione dell'enzima. Il caso descritto presenta comunque una significativa riduzione di attività della GALT ed un fenotipo biochimico di galattosemia altalenante. Il risultato non coerente tra livelli di galattosio ed attività enzimatica significativamente deficitaria, pone la questione se, il dosaggio in vitro sia sempre rappresentativo della reale attività in vivo oppure se in alcune condizioni, possono anche attivarsi eventuali vie alternative.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

### **ID: 113 - Deficit di beta-chetotiasi: una patologia ultra rara o sottodiagnosticata**

**Laura Fiori**<sup>1</sup>, Chiara Montanari<sup>2</sup>, Veronica Maria Tagi<sup>2</sup>, Erica Pendezza<sup>1</sup>, Laura Assunta Saielli<sup>3</sup>, Davide Tonduti<sup>4</sup>, Luigina Spaccini<sup>5</sup>, Gianvincenzo Zuccotti<sup>2</sup>, Cristina Cereda<sup>3</sup>, Elvira Verduci<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, <sup>3</sup> UOC Screening Neonatale, Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>4</sup> UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Centro per la diagnosi e il trattamento delle leucodistrofie e delle leucoencefalopatie metaboliche (COALA), Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, <sup>5</sup> U.O. Genetica Clinica, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>6</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano; U.O.S. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

---

**Introduzione:** Il deficit di beta-chetotiasi (acetoacetyl-CoA tiolasi, T2) è un raro difetto enzimatico mitocondriale sulla via catabolica dell'isoleucina e dei corpi chetonici. In caso di digiuno prolungato o di carico proteico nei soggetti affetti subentra grave chetoacidosi con rischio di ipoglicemia e gravi sequele neurologiche. Il deficit di T2 fa parte del pannello delle malattie metaboliche sottoposte a Screening Neonatale Esteso (SNE) ed è disponibile in regione Lombardia dal 2016. **Pazienti/Risultati:** ML, primogenito, nato a termine di peso adeguato, è stato segnalato allo SNE per sospetta organico aciduria per valori del complesso C4OHC3DC superiori al cut-off (2.5 uM, cut-off 0.5), confermati al retest, con tiglicarnitina (C5:1) sul cut-off (0.03 uM, cut-off = 0,03uM) al primo rilievo e superiore al cut-off al retest (0.07uM), e una concentrazione del complesso C5OHC4DC superiore al cut-off (0.62uM, cut-off = 0.43uM). Il 2TT mostrava aumento di C4OH. Alla presa in carico da parte del centro clinico di riferimento dell'Ospedale Vittore Buzzi il neonato si presentava in buone condizioni generali, esami ematici di primo livello nella norma, chetonuria assente. Gli esami di conferma diagnostica su plasma dopo 4 ore di digiuno hanno documentato una concentrazione di C4OHC3DC nella norma, minimo e isolato incremento di C5:1 (tiglicarnitina) con una concentrazione di C4DCC5OH ai limiti superiori (0,07uM, vn 0-0,04), un modesto

incremento di glicina plasmatica (340uM, vn 101-317), aumentata escrezione di ac. 2-metil-3-OH-butyrico e lieve presenza di tigilglicina nelle urine. Per quadro compatibile con deficit di T2, impostata alimentazione con pasti ogni 3h, apporto calorico 120 kcal/kg/die e apporto controllato di proteine (1,5-2 g/kg/die). Iniziata supplementazione con carnitina 80 mg/kg. L'analisi molecolare del gene ACAT-1 ha confermato il sospetto diagnostico (omozigosi variante c.764A<T). Conclusioni: Il deficit di T2 è considerato ad oggi una patologia molto rara. Tuttavia, poiché sono descritti valori di C5:1 e di C5OH nei limiti o poco superiori ai cut-off anche in pazienti affetti durante crisi di scompenso metabolico (Sarafoglou K, Wojcik MH), è importante porre il deficit di betacetotiolasi in diagnosi differenziale in caso di severa chetoacidosi anche nei pazienti risultati negativi allo SNE. L'utilizzo della C4OH (3-idrossibutyric carnitina) come biomarker di sospetto diagnostico allo SNE svolge sicuramente un ruolo importante.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

**ID: 134 - Comprendere l'influenza delle variabili cliniche sul metabolismo della propionil-carnitina per una migliore interpretazione dei risultati nello screening neonatale** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

**Maria Lucia Tommolini**<sup>1</sup>, Maria Concetta Cufaro<sup>1</sup>, Silvia Valentinuzzi<sup>1</sup>, Ilaria Cicalini<sup>1</sup>, Mirco Zucchelli<sup>1</sup>, Alberto Frisco<sup>1</sup>, Daniela Trotta<sup>2</sup>, Milena Catenaro<sup>2</sup>, Ines Bucci<sup>1</sup>, Maurizio Aricò<sup>2</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>1</sup>, Luca Federici<sup>1</sup>, Damiana Pieragostino<sup>1</sup>, Claudia Rossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio di Biochimica Analitica, Proteomica e Endocrinologia, Centro Studi e Tecnologie Avanzate (C.A.S.T.), Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara, Italia, <sup>2</sup> U.O.C. Pediatria, Ospedale S. Spirito, ASL Pescara, Pescara, Italia

---

## INTRODUZIONE:

Lo screening neonatale (SN) è un programma di medicina preventiva di sanità pubblica con l'obiettivo di individuare precocemente diversi errori congeniti del metabolismo (ECM) così da prevenire esiti avversi. Il programma italiano di SN è volto ad indagare oltre 40 ECM impiegando campioni di sangue essiccato. Oggigiorno, l'applicazione dei test di secondo livello (Second Tier Test, 2-TT) svolge un ruolo cruciale nel minimizzare il numero dei falsi positivi. Attualmente il nostro laboratorio dispone dei dati di SN relativi agli esami di primo e secondo livello per il pannello del metabolismo della propionil-carnitina di circa 37.000 nati in Abruzzo tra il 2019 e il 2023, il 12% dei campioni totali ha richiesto l'esecuzione di 2-TT e solo 10 di questi sono risultati positivi al 2-TT. Pertanto si è cercato di capire se altri fattori, oltre a quelli metabolici, fossero responsabili delle alterazioni prese in esame.

## METODI:

Lo screening neonatale è stato eseguito tramite FIA-MS/MS usando RenataDX – Screening System (Waters Corporation), impiegando il kit NeoBase2 Non-derivatized MSMS (Revvity). Sono stati considerati come biomarcatori primari propionilcarnitina (C3), palmitoil carnitina (C16), Metionina (Met), i rapporti C3/acetilcarnitina (C3/C2), C3/C16 e C3/Met. Circa 3000 campioni che presentavano un profilo alterato al test di primo livello hanno previsto l'esecuzione del 2-TT in cui sono stati determinati simultaneamente acido metilmalonico, acido metilcitrico e omocisteina mediante LC-MS/MS con il sistema ACQUITY UPLC I-Class accoppiato allo spettrometro di massa tandem Xevo TQD (Waters Corporation). I dati clinici e le condizioni fisiologiche sono stati presi in considerazione per le correlazioni statistiche e l'elaborazione post-analitica.

## RISULTATI:

Alcune delle condizioni osservate hanno riportato valori significativi al T-test, soprattutto in relazione ai trattamenti farmacologici, al peso e all'alimentazione. I nostri dati confermano che il profilo metabolico è influenzato non solo dal genoma, ma anche da fattori ambientali e variabili cliniche.

## DISCUSSIONE:

Questa strategia aumenterebbe la specificità del risultato di screening, con possibile riduzione del prolungamento dello studio dei falsi positivi. Tutto ciò si tradurrebbe in una migliore interpretazione del dato di laboratorio permettendo di attenzionare i veri positivi, bilanciando i costi, riducendo i tempi di analisi l'impatto sulle famiglie.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

### **ID: 136 - Integrazione di Dati Genomici, Metabolici e Intelligenza Artificiale nello Screening Neonatale: Il Progetto BETTER per Migliorare Diagnosi e Trattamenti delle Malattie Metaboliche Rare**

Letizia Messa<sup>1</sup>, Pietro Pinoli<sup>2</sup>, Anna Bernasconi<sup>2</sup>, Nelly Barret<sup>2</sup>, Boris Bikbov<sup>2</sup>, Alessandra Vasco<sup>1</sup>, Alessia Mauri<sup>4</sup>, Cinzia Cappiello<sup>2</sup>, Matteo Bregonzio<sup>3</sup>, Luisella Alberti<sup>1</sup>, Stephana Carelli<sup>1</sup>, Cristina Cereda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro di Genomica Funzionale, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, 20154, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria (DEIB), Politecnico di Milano, Milano, 20133, Italia, <sup>3</sup> Datrix S.p.A., Milano, 20121, Italia, <sup>4</sup> Centro di Ricerca Pediatrica "Romeo ed Enrica Invernizzi", Università di Milano, Milano, 20157, Italia

---

Lo screening neonatale è essenziale per individuare precocemente condizioni congenite che richiedono interventi immediati. In caso di anomalie, sono necessari ulteriori test diagnostici e, se confermati, il neonato deve essere subito indirizzato a un centro specializzato. Per diagnosi più precise nelle malattie rare, è cruciale integrare dati genomici e metabolici. L'uso dell'intelligenza artificiale (AI) può migliorare la velocità e la precisione delle diagnosi. In questo contesto, il progetto europeo BETTER mira a creare una piattaforma che consenta agli operatori sanitari di analizzare dati da derivanti da vari centri basata sul Federated Learning. Questo è un approccio all'Intelligenza Artificiale che permette di analizzare dati distribuiti senza richiedere un'infrastruttura centralizzata, preservando quindi la privacy dei pazienti e la conformità normativa dei dati sensibili all'interno dei rispettivi centri. Il processamento dei dati nei vari centri afferenti al progetto richiede un formato dati condiviso, al fine di garantire che tutti i dati siano rintracciabili ed interoperabili. Inoltre, tutti gli elementi informativi e i loro valori corrispondenti devono necessariamente essere codificati in modo coerente utilizzando standard stabiliti e accettati dalla comunità. Per raggiungere questo obiettivo, abbiamo adottato un approccio che sfrutta FHIR e ontologie biomediche riconosciute come LOINC, Orphanet e SNOMED CT. L'implementazione della piattaforma BETTER avrà importanti implicazioni in ambito sanitario. Infatti, permetterà agli operatori sanitari di accedere a una vasta gamma di dati da diverse fonti, migliorando la comprensione delle condizioni mediche neonatali. I modelli AI addestrati su questa piattaforma potrebbero migliorare notevolmente la precisione delle diagnosi, consentendo interventi terapeutici tempestivi e migliorando gli esiti clinici per i neonati affetti da malattie rare. L'approccio decentralizzato del federated learning garantisce la privacy dei dati sensibili, consentendo agli operatori sanitari di beneficiare dell'ampia disponibilità di dati per migliorare diagnosi e trattamenti. Questo approccio potrebbe avere un impatto significativo sulla salute dei neonati, riducendo il peso delle malattie rare e migliorando la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

### **ID: 141 - Nuove potenzialità per lo screening neonatale: rapporto tra metabolomica e EUGR nel neonato pretermine.**

Marco Scaglione<sup>1</sup>, Sara Pessano<sup>2</sup>, Francesca Nastasia Perri<sup>2</sup>, Stefano Mariani<sup>1</sup>, Paolo Massirio<sup>3</sup>, Luca Antonio Ramenghi<sup>3</sup>, Michela Cassanello<sup>4</sup>, Maria Cristina Schiaffino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> IRCCS Giannina Gaslini, Università degli Studi di Genova, <sup>2</sup> UO Clinica Pediatrica ed endocrinologia, IRCCS Giannina Gaslini, <sup>3</sup> UO Terapia intensiva e Patologia Neonatale, <sup>4</sup> LABSIEM- UOC Clinica Pediatrica e Endocrinologia - IRCCS Giannina Gaslini

---

INTRODUZIONE/BACKGROUND

Un risvolto meno noto dello screening neonatale esteso (SNE) è la possibilità di avere informazioni riguardanti lo stato nutritivo di ogni neonato. I nati pretermine Very Low Birth Weight (VLBW) risultano potenzialmente a rischio di complicanze nel periodo post-natale, tra cui la restrizione di crescita extra-uterina (EUGR). Lo scopo del nostro lavoro è utilizzare i dati provenienti dallo SNE per valutare la presenza di eventuali fattori di rischio per EUGR nei VLBW.

## METODI

Sono stati inclusi 155 neonati pretermine con peso alla nascita <1500g (VLBW) nati tra il 1/05/2021 e il 31/12/2023. Tra i vari Dried Blood Spot previsti dalla procedura operativa di Protocollo Speciale ne abbiamo selezionati tre: 48-72h di vita (T0), 30 gg di vita (T1) e il campionamento conclusivo (T2, raggiunti i 1800g). Per ogni prelievo sono stati selezionati 57 metaboliti tra aminoacidi e acilcarnitine. La presenza di EUGR è stata valutata come perdita di 1 DS di peso tra il momento della nascita e il momento della dimissione o del raggiungimento dell'età a termine [1]. Tutte le analisi statistiche sono state corrette in base alla presenza della nutrizione parenterale totale.

## RISULTATI

Per quanto riguarda il campionamento T0, le correlazioni si sono rivelate inconclusive. Per T1, la regressione logistica ha evidenziato un' aumentata concentrazione di adenosina (ADO) come fattore di rischio per EUGR, OR 1.8 (1.08-3.02, p 0.03). Per T2, un' aumentata concentrazione di C16 è stata associata ad un incremento del rischio, OR 4.43 (1.39-14.12, p 0.01).

## DISCUSSIONE/CONCLUSIONI

Nel nostro studio si è evidenziato un ruolo importante dell' ADO a 30gg di vita come fattore di rischio per EUGR. Tale biomarcatore assume un ruolo sempre più significativo nel prematuro, essendo già stato associato a neuroinfiammazione e lesioni della sostanza bianca in RM [2-3-4]. Ulteriore fattore di rischio per EUGR nel neonato raggiunti i 1800g di peso è risultata un' aumentata C16, seppur comunque con concentrazioni inferiori ai limiti di norma e quindi poco significativa dal punto di vista biochimico. Essendo, al meglio della nostra conoscenza, il primo lavoro che correla la presenza di EUGR ai dati dello SNE, ulteriori studi sono comunque necessari per indagare ulteriormente il ruolo di questi marcatori.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

### **ID: 142 - Selezione di un pannello di geni per lo screening neonatale genomico**

Alessia Mauri<sup>1</sup>, Roberta Pocaterra<sup>1</sup>, Alessandra Vasco<sup>1</sup>, Diana Postorivo<sup>1</sup>, Stephana Carelli<sup>1</sup>, Luisella Alberti<sup>1</sup>, Cristina Montrasio<sup>1</sup>, Cristina Cereda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Buzzi – ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

---

Il sequenziamento genomico come test di screening neonatale (genomic newborn screening, gNBS) ha il potenziale di identificare un grande numero di malattie rare, ampliando così lo spettro di condizioni indagabili mediante screening neonatale e permettendo di attuare tempestivamente interventi adeguati, fondamentali per trattare la patologia prima dell' insorgenza dei sintomi. Attualmente alcuni studi pilota stanno valutando i benefici legati all' utilizzo della genomica nei programmi di screening neonatale e le sfide ancora aperte, che riguardano soprattutto l' applicabilità di questo tipo di analisi e le implicazioni etiche che portano con sé. Punto critico è la corretta selezione delle patologie e dei geni correlati da indagare in neonati apparentemente sani. Questo studio si propone di indagare il panorama attuale dei pannelli di gNBS e delinearne uno che soddisfi criteri di inclusione ben definiti e che sia applicabile allo screening neonatale.

Abbiamo eseguito una revisione della letteratura e dei programmi di gNBS attualmente in corso riportati dall' International Consortium on Newborn Sequencing (ICoNS). In totale, sono stati identificati 12 studi pilota correlati al gNBS: BabySeq, BabyScreen, NC NEXUS, GUARDIAN Study, BeginNGS, Generation Study, Early Check, NeoEXOME, NeoSeq, NESTS, Lee et al. 2019 e Chen et al. 2023. Abbiamo stabilito i

seguenti criteri di inclusione: a) consolidata associazione gene-malattia, b) patologia dall'età di insorgenza neonatale e/o pediatrica, e c) geni clinicamente rilevanti ("actionable").

Abbiamo esaminato 2085 geni: 1648 hanno soddisfatto i nostri criteri di inclusione, mentre 437 geni sono stati esclusi dal nostro pannello perché associati a patologie non ad insorgenza neonatale e/o non clinicamente rilevanti. 68 geni sono compresi in più dell'80% dei pannelli presi in considerazione, 250 geni sono inclusi nel 50% dei pannelli e 677 sono inclusi soltanto in uno dei pannelli, rilevando un'elevata variabilità tra i geni selezionati nei diversi studi in esame. Tra i 12 programmi di gNBS abbiamo identificato 24 geni consenso, associati a disordini metabolici ereditari.

Questo studio, partendo dal complesso panorama di pannelli genici proposti nei diversi programmi di gNBS, arriva alla definizione di un pannello di geni dai criteri di inclusione ben stabiliti di cui valuteremo l'applicabilità nella nostra attività di screening.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

### **ID: 143 - Screening Neonatale SMA in Lombardia: luci e ombre**

**Cristina Montrasio**<sup>1</sup>, Alessia Mauri<sup>1</sup>, Diana Postorivo<sup>1</sup>, Andrea Meta<sup>1</sup>, Giulio Tamburello<sup>1</sup>, Elisa Pratiffi<sup>1</sup>, Lorenza Cannella<sup>1</sup>, Salvatore Fazzone<sup>1</sup>, Francesca Fiumani<sup>1</sup>, Alessandra Vasco<sup>1</sup>, Simona Lucchi<sup>1</sup>, Luisella Alberti<sup>1</sup>, Cristina Cereda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi – ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

---

Regione Lombardia, con DGR n° XII/596, ha reso disponibile dal 15/9/23 lo screening neonatale per l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA), previa raccolta del consenso informato, al fine di identificare precocemente neonati affetti. Scopo di questa prima fase "pilota", oltre a valutare la fattibilità del programma di screening e l'adesione di famiglie e punti nascita, è mettere a punto un flusso operativo adeguato all'elevato numero di campioni afferenti al laboratorio.

Il flusso operativo è il seguente: un dischetto di sangue di 3.2 mm viene punzonato da Dried Blood Spot (DBS) in piastra di estrazione (Panthera, Revvity); estrazione del DNA e allestimento della real-time PCR vengono effettuati nella piattaforma JANUS® (Revvity), l'amplificazione nel termociclatore QuantStudio (ThermoFisher). L'analisi del dato (Eonis™ Analysis Software, Revvity) permette di identificare i neonati con delezione omozigote dell'esone 7 del gene SMN1, condizione per la diagnosi genetica di SMA. Il processo semi-automatizzato consente l'analisi in contemporanea di 384 campioni in meno di 5 ore.

L'adesione al test di screening SMA, inizialmente del 96.6%, è arrivata negli ultimi mesi al 99%. In 8 mesi sono stati esaminati 42960 campioni con l'identificazione di 1 caso positivo. Il tasso di fallimento del test è di circa il 3%, dovuto a errori di dispensazione del liquid-handler, errori informatici legati alla trasmissione delle worklist e ai criteri di accettazione dei risultati da parte del software. In 8 casi abbiamo avuto la mancata amplificazione del gene di controllo RPP30, non dovuta alla scarsa qualità del campione, ma alla presenza di una variante all'estremità 3' del primer forward (rs41286916).

Il principale punto di forza del sistema Eonis è la semi-automazione, con conseguente risparmio di tempo e benefici significativi soprattutto per i laboratori ad elevata produttività. Di contro gli errori operativi e alcune rigidità della pipeline informatica peggiorano la performance di questo sistema. Inoltre la mancata amplificazione del controllo interno, che non incide di per sé sulla sensibilità del test, costituisce un limite tecnico dell'assay, che incide invece sul corretto flusso operativo e tracciabilità del sistema. Benché accorciare i tempi di screening sia essenziale per una tempestiva conferma diagnostica e presa in carico del paziente, occorre mantenere anche elevati standard qualitativi nella tracciabilità del workflow.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

### **ID: 144 - Screening neonatale esteso in Regione Lombardia: 3 casi di deficit di Beta-chetotilasi (BKTD)** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

**Laura Cappelletti**<sup>1</sup>, Alessandra Vasco<sup>1</sup>, Luisella Alberti<sup>1</sup>, Simona Lucchi<sup>1</sup>, Manuela Rizzetto<sup>1</sup>, Laura Fiori<sup>2</sup>, Chiara Montanari<sup>2</sup>,

Salvatore Fazzone<sup>1</sup>, Lorenza Cannella<sup>1</sup>, Andrea Meta<sup>1</sup>, Giulio Tamburello<sup>1</sup>, Stephana Carelli<sup>1</sup>, Franscesco Tagliaferri<sup>3</sup>, Franscesca Furlan<sup>3</sup>, Franscesca Menni<sup>3</sup>, Roberta Pretese<sup>4</sup>, Viola Crescitelli<sup>4</sup>, Serena Gasperini<sup>4</sup>, Valentina Rovelli<sup>5</sup>, Cristina Montrasio<sup>1</sup>, Gian Vincenzo Zuccotti<sup>6</sup>, Laura Saielli<sup>1</sup>, Elvira Verduci<sup>7</sup>, Cristina Cereda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Buzzi – ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, <sup>2</sup> SS Malattie Metaboliche, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>3</sup> SC Pediatria Pneumoinfettivologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, <sup>4</sup> SS Malattie Metaboliche ereditarie, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>5</sup> Dipartimento della Donna e Materno Infantile, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, <sup>6</sup> Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>7</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano

---

BKTD è un'aciduria organica, inclusa nel pannello SNE, autosomica recessiva del gene *ACAT1* codificante per l'enzima acetil-CoA acetiltransferasi che, se assente o con attività ridotta, compromette la degradazione di isoleucina e di acetoacetil-CoA, portando alla formazione di accumuli tossici. Vengono descritti tre casi di BKTD analizzando le correlazioni tra marcatori biochimici e genetici.

Lo screening biochimico è stato eseguito in FIA/MS-MS (LC/MS-MS per second-tier test, 2TT); la conferma biochimica su plasma in FIA/MS-MS e/o urine in GC-MS; la conferma genetica in NGS.

1-II neonato presentava allo SNE elevati valori di C5:1, C4DCC5OH e C3DCC4OH, confermati su plasma. Gli acidi organici urinari mostravano elevata escrezione di ac. 2-metil-3-idrossibutirrico. Non c'era presenza di tigililglicina. Il neonato è risultato eterozigote composto per 2 varianti di *ACAT1*, una patogenetica (P) e una P/LP (likely pathogenic).

2-II probando presentava allo SNE un incremento di C5:1, C4DCC5OH e C3DCC4OH con aumento al 2TT di C4OH e tigililglicina. Nel plasma C5:1 era incrementata; nelle urine si riscontrava presenza significativa di ac. 2-metil-3-idrossibutirrico e tigililglicina. È stata identificata in *ACAT1* una variante missense LP in omozigosi.

3-L'ultimo caso presentava allo SNE incremento di C4DCC5OH e C3DCC4OH; la C5:1 risultava sul cut-off. Il 2TT rilevava presenza di C4OH. L'analisi plasmatica mostrava valori appena incrementati di C5:1 e C5OHC4DC, quella urinaria discreta presenza di ac. 2-metil-3OH-butirrico e lieve presenza di tigililglicina. La variante in omozigosi in *ACAT1* è una missense, classificata in VarSome come "uncertain significance".

BKTD ha mostrato biochimicamente fenotipi differenti nei tre casi descritti. In caso di importante incremento di C4OHC3DC, con C5OHC4DC e C5:1 ai limiti superiori dei rispettivi intervalli di riferimento, è opportuno includere nelle patologie sospettate anche BKTD. Un'aumentata escrezione di ac. 2-metil-3OH-butirrico nelle urine, indicativa di BKTD, è stata riscontrata in tutti e tre i casi. La messa a punto di un 2TT che permetta l'individuazione di ac. 2-metil-3OH-butirrico direttamente su DBS consentirebbe una più rapida identificazione della malattia. È ragionevole concludere che anche le varianti con significato incerto riscontrate siano causative di malattia, considerando il fenotipo biochimico e che le varianti associate a BKTD siano principalmente missense.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

**ID: 154 - L'importanza della fase preanalitica negli screening neonatali: Survey sugli errori comuni e le strategie di miglioramento nella regione Abruzzo** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Luca Natale<sup>1</sup>, Iliana Cicalini<sup>1</sup>, Emanuele Buccione<sup>2</sup>, Emanuele Primavera<sup>3</sup>, Mirco Zucchelli<sup>1</sup>, Maria Concetta Cufaro<sup>1</sup>, Silvia Valentinuzzi<sup>1</sup>, Maria Lucia Tommolini<sup>1</sup>, Ines Bucci<sup>4</sup>, Luca Federici<sup>1</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>1</sup>, Claudia Rossi<sup>1</sup>, Damiana Pieragostino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria (DTIM&O), Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti, <sup>2</sup> MSN, RN, Neonatal Intensive Care Unit, Health Local Authority 3 Pescara, Pescara, Italy, <sup>3</sup> Surgical Department, ASL Pescara, "Spirito Santo" Hospital, Pescara, Italy, <sup>4</sup> Center for Advanced Studies

**Background.** Gli screening neonatali sono cruciali per identificare precocemente malattie congenite e metaboliche, permettendo interventi tempestivi. La fase preanalitica è essenziale per l'accuratezza dei risultati, tuttavia, essa è soggetta ad errori che possono compromettere l'efficacia degli screening. Contenere questi errori è fondamentale per migliorare l'affidabilità e ottenere le certificazioni di qualità. **Metodi.** Questo studio ha utilizzato una survey per raccogliere dati sugli errori preanalitici del personale dei punti nascita utilizzando il modulo di valutazione della fase preanalitica [PPEF] (Erdim, Zengin & Karaca 2023). Il questionario è stato inviato ai 169 infermieri dei nove punti nascita della regione Abruzzo. I dati sono stati processati da un punto di vista statistico utilizzando il software SPSS 22.0. Le caratteristiche sociodemografiche dei partecipanti e le risposte a ciascun elemento del PPEF sono state valutate utilizzando frequenza, percentuale, punteggio totale, media e deviazione standard. **Risultati.** I risultati mostrano che gli errori più comuni nella fase preanalitica sono la raccolta impropria del campione, il mancato rispetto dei tempi di raccolta, l'errata compilazione delle informazioni anamnestiche e la conservazione inadeguata. Questi errori sono dovuti a errori di prelievo, mancato rispetto dei tempi di digiuno e ritardi nel prelievo. Il questionario rivela scarsa consapevolezza del personale infermieristico sugli errori preanalitici. Solo pochi preparano il tallone adeguatamente prima del prelievo, molti depositano più gocce di sangue nello stesso cerchio, pochi si assicurano che il sangue sia completamente assorbito sulla carta e molti depositano sangue su entrambi i lati della scheda. Sono inoltre emerse differenze significative nei punteggi in base a età, istruzione ed esperienza lavorativa. **Discussione.** La fase preanalitica rappresenta una problematica importante che può compromettere l'affidabilità dei risultati influenzando negativamente la gestione clinica dei neonati. Per ridurre l'incidenza di questi errori è cruciale adottare protocolli rigorosi, formare adeguatamente il personale e implementare sistemi di tracciabilità efficaci adottando i sistemi di certificazione di qualità. Migliorare la fase preanalitica attraverso tali misure inoltre è uno step importante nei programmi di accreditamento e una survey standardizzata come quella riportata in questo lavoro è auspicabile in tutti i centri screening.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 162 - GENOTIPIZZAZIONE DELLE IPERFENILALANINEMIE IN CAMPANIA DAL 2021 AL 2023** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

**Marika Comegna**<sup>1</sup>, Carmela Di Domenico<sup>2</sup>, Michelina Sibilio<sup>4</sup>, Ersilia Nigro<sup>3</sup>, Maria Costabile<sup>4</sup>, Sara Parolisi<sup>4</sup>, Margherita Ordichelli<sup>2</sup>, Francesca Ventresca<sup>2</sup>, Aurora Daniele<sup>1</sup>, Maria Teresa Carbone<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II; CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore scarl, Napoli, <sup>2</sup> CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore scarl, Napoli, <sup>3</sup> Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali Biologiche e Farmaceutiche (DISTABiF), Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, <sup>4</sup> UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

---

**INTRODUZIONE:** Le iperfenilalaninemie (HPA), l'errore congenito più comune del metabolismo degli aminoacidi, sono principalmente causate da mutazioni nel gene della fenilalanina idrossilasi (PAH).

**METODI:** Sul DNA estratto da sangue periferico di neonati risultati positivi allo screening neonatale per HPA dal 2021 al 2023, seguiti presso il centro di riferimento regionale di Napoli, sono state amplificate le regioni comprendenti i tredici esoni e le regioni introniche fiancheggianti del gene PAH e sottoposte a sequenziamento automatico con metodo di Sanger. L'analisi dei dati è stata effettuata mediante software CodonCode Aligner.

**RISULTATI:** Sono stati analizzati 113 pazienti italiani con HPA (18 PKU, 18 HPA II, 72 HPA III) e sono state riscontrate mutazioni in 108 pazienti (*detection rate* 95%). Sono state identificate un totale di 50 diverse varianti genetiche, confermando l'elevata eterogeneità del gene PAH. Le mutazioni più frequenti sono: c.782G>A p.(Arg261Gln), c.1208C>T p.(Ala403Val) e c.1066-11G>A. Inoltre, è stata identificata una nuova mutazione (c.983C>T), *de novo* in una famiglia. Le mutazioni sono localizzate nel gene PAH come segue: gli esoni 6 e 7 presentano il 46% delle mutazioni totali; l'esone 11

contiene il 12%; l'esone 2 contiene il 10%; gli esoni 3, 4, 5, 8, 9, 10 e 12 ne contengono meno del 10%. Infine non è stata identificata nessuna mutazione nell'esone 1. Considerando i diversi fenotipi, la mutazione c.1066-1G>A è quella più frequente (28%) nei pazienti con PKU, seguita dalla mutazione c.782G>A (16%). Le mutazioni più frequenti nei pazienti HPA II sono c.782G>A (12%), c.143T>C (10%), c.1066-11G>A (8%). Infine, nei pazienti HPA III, le mutazioni più frequenti sono c.1208C>T (44%) e c.898G>T (24%). La mutazione c.638T>C è presente solo nei pazienti PKU, la mutazione c.1223G>A nei pazienti HPA II e le mutazioni c.898G>T e c.734T>C negli HP AIII. Infine, le mutazioni c.782G>A e c.1066-11G>A sono associate a tutti e tre i fenotipi.

**CONCLUSIONE:** L'analisi molecolare dell'HPA risulta fondamentale per la corretta caratterizzazione dei pazienti analizzati, inoltre potrebbe confermare e/o predire il fenotipo biochimico, contribuendo così alla programmazione di un'approccio dieto-terapeutico appropriato. Infine, la previsione del fenotipo biochimico per un dato genotipo consente un adeguato *counseling* genetico, la diagnosi prenatale e la programmazione del *follow-up* e dell'*outcome* a lungo termine dei pazienti

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 165 - Esordi precoci di malattie metaboliche ereditarie: quando la clinica precede lo Screening Neonatale.**

Giulia Montanari<sup>1</sup>, Egidio Candela<sup>2</sup>, Valentina Assirelli<sup>2</sup>, Valeria Di Natale<sup>2</sup>, Rita Ortolano<sup>2</sup>, Francesca Righetti<sup>3</sup>, Giacomo Biasucci<sup>4</sup>, Federico Baronio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, 40138 Bologna, Italia., <sup>2</sup> Unità di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, 40138 Bologna, Italia., <sup>3</sup> Centro Laboratoristico Regionale di Riferimento Screening Neonatale e Malattie Endocrino-Metaboliche, UO Pediatria IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, 40138 Bologna, Italia., <sup>4</sup> Dipartimento di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, 29121 Piacenza, Italia.

---

**INTRODUZIONE:** Lo Screening Neonatale Esteso (SNE) permette di identificare precocemente un ampio numero di malattie metaboliche ereditarie (MME) per le quali è possibile intraprendere un trattamento tempestivo che ne modifichi la storia naturale. Per la maggior parte della MME la diagnosi mediante SNE è pre-clinica. Tuttavia, per alcune condizioni il risultato dello SNE può essere successivo all'esordio clinico. **METODI:** Descriviamo 6 pazienti (pz) con MME ad esordio precoce, nati tra il 2013 e il 2023, e tutti ricoverati o trasferiti presso l'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna per accertamenti e cure. **RISULTATI:** >Dal 2013 al 2023 in Emilia-Romagna sono stati sottoposti a screening 379.013 neonati. Le diagnosi da SNE (pre-cliniche), escludendo i casi di ipotiroidismo congenito, sono state 410, mentre in 6 casi si è verificato un esordio clinico ante-screening. 3/6 pz sono risultati affetti da disturbi del ciclo dell'urea (2 Citrullinemie tipo I, Cit1, e 1 Acidemia Argininosuccinina, ASA), 2/6 da Acidemia Metilmalonica (MMA) e 1/6 da un difetto della beta ossidazione degli acidi grassi a catena media (MCAD). L'esordio è avvenuto in 2° giornata di vita in 3/6 casi, in 3° giornata in 2/6 e in 1 caso in 4° giornata. La pz affetta da MCAD ha presentato un esordio in 2° giornata di vita caratterizzato da scompenso cardiaco acuto e tachicardia parossistica sopraventricolare. Gli altri 5 pz hanno presentato uno scompenso metabolico iperammoniemico caratterizzato clinicamente da ipotonia, difficoltà alimentari ed iporeattività e sono stati sottoposti a terapia detossificante e dialitica (4/5 pz mediante dialisi peritoneale e 1/6 mediante CVVH). Si è assistito al decesso in 7° e 9° giornata di vita per 2 pz affetti rispettivamente da ASA e Cit1. In 2 pz, affetti da MMA e Cit1, è invece residua un'importante encefalopatia metabolica. **CONCLUSIONI:** È ampiamente noto e dibattuto il limite dello SNE circa l'identificazione precoce di alcune MME severe, nelle quali l'esordio clinico spesso precede il risultato del test. È pertanto essenziale che i clinici siano opportunamente edotti e mantengano alto il livello di attenzione circa gli eventuali segni e sintomi indicativi di scompenso metabolico nei primi giorni di vita. Qualora lo screening sia già stato eseguito, una sua interpretazione tempestiva si conferma comunque un'arma potente nel migliorare la prognosi dei pz poiché consente di definire la diagnosi, garantendo un intervento terapeutico mirato.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 166 - Screening Neonatale Esteso in Calabria: risultati clinici ad un anno di attività**

**Olivia Florio**<sup>1</sup>, Simona Sestito<sup>1</sup>, Paolo Laviola<sup>1</sup>, Domenico Gurnari<sup>1</sup>, Novella Mauro<sup>1</sup>, Stefania Ferraro<sup>1</sup>, Maria Teresa Moricca<sup>1</sup>, Onorina Marasco<sup>2</sup>, Giovanna Scozzafava<sup>2</sup>, Rodolfo Iuliano<sup>3</sup>, Emma Colao<sup>3</sup>, Nicola Perrotti<sup>3</sup>, Daniela Concolino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. Pediatria Specialistica e Malattie Rare, Università Magna Graecia di Catanzaro, <sup>2</sup> Laboratorio Screening Neonatale, Università Magna Graecia di Catanzaro, <sup>3</sup> U.O.C. Genetica Medica, Università Magna Graecia di Catanzaro

---

### **Introduzione**

In Regione Calabria lo Screening Neonatale Esteso (SNE) è partito dal 1/1/21 in convenzione con il CEINGE di Napoli, ma solo dal 1/6/23 la nostra U.O.C. di Pediatria Specialistica e Malattie Rare dell'Università Magna Graecia di Catanzaro è stata identificata come Centro Clinico di riferimento per la presa in carico dei neonati risultati positivi allo SNE. In questo studio riportiamo i risultati del primo anno di attività.

### **Metodi**

Abbiamo esaminato i dati relativi ai 12736 nati in Calabria dal 1/6/23 al 1/6/24 e sottoposti a SNE, valutando il numero di pazienti segnalati come positivi, il numero di pazienti affetti e le patologie diagnosticate. Tutti i pazienti segnalati come positivi sono stati sottoposti a controllo clinico, accertamenti di primo livello ed esami di conferma diagnostica biochimica, mentre l'analisi molecolare è stata riservata solo ai pazienti ad elevato sospetto di malattia. Le informazioni inerenti al motivo della segnalazione sono state estrapolate dalla piattaforma [www.snecalabria.ceinge.unina.it](http://www.snecalabria.ceinge.unina.it) e raccolte in un database in formato excel insieme agli esiti di tutte le indagini effettuate.

### **Risultati**

Su 12736 nati, 675 neonati sono stati richiamati (5.3%) e, di questi, 126 neonati sono stati segnalati come positivi (18.7%), per alterazioni nel profilo degli aminoacidi e/o delle acilcarnitine. Nei 126 neonati segnalati come positivi, la diagnosi è stata già confermata in 15 pazienti (11.9%). Tra i 15 pazienti affetti, le aminoacidopatie sono stati gli errori congeniti del metabolismo più rappresentati (33.3% HPHE, 6.7% PKU, 6.7% NKS), insieme ai difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi (26.6% MCAD, 13.3% VLCAD, 6.7% SCAD), seguiti dalle acidurie organiche (6.7% cblC). 10 pazienti ad elevato sospetto di malattia sono in attesa di conferma molecolare e, pertanto, non ancora inseriti in questo studio.

### **Conclusioni**

L'avvio dello SNE in Regione Calabria, sebbene di recente introduzione, ha consentito la diagnosi precoce di alcune MME in un numero significativo di pazienti. Ad oggi, la criticità maggiore risiede nell'impossibilità di effettuare in Regione i test di conferma diagnostica che, con il sistema attuale, richiedono tempistiche troppo lunghe. Tuttavia, la nostra esperienza dimostra come la cooperazione tra Centri diversi, abbia reso possibile avviare questo fondamentale programma di prevenzione anche in Regioni non ancora completamente autonome lungo tutto il percorso diagnostico.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 176 - Dati neonatali di due fratelli con difetto cblC: considerazioni sullo screening neonatale esteso in corso di supplementazione materna**

**Francesco Tagliaferri**<sup>1</sup>, Cristina Cereda<sup>2</sup>, Luisella Alberti<sup>2</sup>, Stefania Paganini<sup>3</sup>, Palma Finelli<sup>4</sup>, Francesca Menni<sup>1</sup>, Francesca Furlan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro di riferimento regionale per lo screening neonatale esteso,

## Background

Il difetto cblC è una patologia rara del metabolismo della vitamina B12, caratterizzata da accumulo di omocisteina (Hcy) e metilmalonico (MMA). La diagnosi precoce con lo screening neonatale esteso (SNE) e l'intervento terapeutico tempestivo sono cruciali per prevenire gravi complicazioni neurologiche e sistemiche. Sono noti in letteratura alcuni casi di trattamento del feto durante la gravidanza con supplementazione materna. Presentiamo i dati neonatali di due fratelli con cblC mild, il primo richiamato allo SNE e il secondo con diagnosi prenatale e intervento terapeutico in gravidanza.

## Pazienti

Paziente 1 (PT1): richiamato, asintomatico, allo SNE per propionilcarnitina (C3) 5,41uM (cutoff 4,5), MMA 8,9 uM (cut off 1,1), con Hcy nei limiti di norma (5,25 uM -cut off 5,3). Agli esami di conferma su plasma Hcy 25,8 umol/L (VN < 15), B12 1093 pg/mL (VN 191-663), MMA 9,28 uMol/l e MMA urinario 200 umol/mol creat. Iniziata terapia con idrossicobalamina. All'analisi molecolare diagnosi di CblC (eterozigosi composta per una mutazione early onset e una late onset). Attualmente 4 anni, bambino asintomatico, parametri metabolici nella norma, Hcy mediana 13,6 umol/L.

La sorella (PT2) diagnosi prenatale per cui la madre durante la gravidanza è stata trattata con idrossicobalamina 5 mg 1vv/settimana 1 mg tutti gli altri giorni della settimana per os dal 2°trimestre. Gli esami su plasma a 24 h hanno mostrato C3 0,47 umol/L (cut off <0,54), Hcy 9,6 umol/L (cut off < 15), MMA 9,85 umol/L (cut off 4), MMA urinario 38 mM7M creat ur (cut off <11). Guthrie card a 48 h nella norma (C3 1,51, C16 normale, metionina 20 umol/L ). Avviata idrossicobalamina. Attualmente asintomatica, omocisteina sempre nella norma.

## Risultati

Entrambi i pazienti mostrano un quadro clinico favorevole senza segni di compromissione d'organo.

## Discussione

PT1 è stato identificato per aumento di C3 dallo SNE mentre PT2 ha avuto diagnosi prenatale e trattamento della madre in gravidanza con C3 nella norma allo SNE. E' ipotizzabile che il dato SNE abbia risentito della supplementazione con B12 materna che non ha però normalizzato il MMA. Questo dato supporta i casi segnalati in letteratura sulla possibilità di mascheramento di CblC in corso di supplementazione con B12 materna. Visti i numerosi casi di carenza di B12 in gravidanza emersi dallo SNE e alla ipotesi di programmi di prevenzione con integrazioni "a tappeto" sono necessari marcatori più specifici per non perdere casi.

---

TOPIC: 1 - Screening neonatale

## **ID: 181 - UN CASO DI COLESTASI INTRAEPATICA NEONATALE (NICCD) DIAGNOSTICATO ALLO SCREENING NEONATALE ESTESO DELLE MARCHE**

**Luca Bianchi**<sup>1</sup>, Renzo Ciatti<sup>2</sup>, Filippo Fortuna<sup>2</sup>, Federica Antognoni<sup>2</sup>, Lucia Padella<sup>1</sup>, Lucia Zampini<sup>1</sup>, Maria Iascone<sup>3</sup>, Rosanna Cordiali<sup>1</sup>, Elisabetta Tarsi<sup>2</sup>, Lucia Santoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, <sup>2</sup> Centro Screening Neonatale Regione Marche, AST Pesaro Urbino, <sup>3</sup> Laboratorio di Genetica Medica – Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

---

**INTRODUZIONE** La citrullinemia di tipo II o deficit di citrina nota anche come colestasi intraepatica neonatale (NICCD) è una malattia metabolica autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene SLC25A13

caratterizzata da scarsa crescita, colestasi intraepatica, epatomegalia, ipoproteinemia, bassi livelli dei fattori di coagulazione, anemia emolitica. Il deficit di citrina può essere identificato allo Screening Neonatale Esteso (SNE) per elevati livelli di citrullina e/o galattosio, anche se non nella totalità dei casi. E' stato riportato infatti che i valori di citrullina potrebbero rientrare nella normalità nei primi giorni di vita a causa dei bassi livelli degli aminoacidi totali. CASO CLINICO Si segnala il caso di DR nato a 371 SG da gravidanza con IUGR e diabete gestazionale. Genitori consanguinei, cugini di I grado. Per il basso peso alla nascita (2250 grammi) sono stati eseguiti 3 DBS per lo SNE con riscontro di elevati livelli di citrullina (166 µmol/l, vn 4.5-40) e metionina (60.2 µmol/l vn 4.2-41.9) in 16ma giornata e citrullina (166 µmol/l, vn 4.5-40), metionina (60.2 µmol/l vn 4.2-41.9) e galattosio (28.9 mg/dl, vn<10) in 19ma giornata. Il neonato è stato richiamato c/o Ospedale Salesi per valutazione clinica ed esami di conferma. Agli aminoacidi plasmatici: aumento di citrullina (102 µmol/l, vn 8-18), treonina (345, vn 55-315) e rapporto treonina/serina (3.3, vn < 1.1). Livelli ematici di galattosio e ammonio nella norma. Durante il ricovero sono emerse: anemia normocitica iporigenerativa, ittero con epatopatia colestatica, ipoalbuminemia, INR ai limiti superiori di norma e insufficienza surrenalica verosimilmente secondaria con RMN encefalo-ipofisi nella norma. RISULTATI Allo studio dell'esoma in trio è stata identificata la variante in omozigosi p.(Val58Glyfs\*24) patogenetica nella proteina codificata dal gene SLC25A13 (delezione con frame shift) che ha confermato l'ipotesi diagnostica di NICCD. Attualmente il neonato è in follow up presso il nostro centro: è in buone condizioni, cresce adeguatamente, è in terapia dietetica con latte privo di galattosio e integrazione con MCT e vitamine liposolubili. CONCLUSIONI E' stato riportato un caso di NICCD identificato allo SNE. E' utile sottolineare che lo SNE ha permesso di effettuare la diagnosi definitiva in tempi rapidi consentendo l'avvio dei trattamenti terapeutici precoci prevenendo le possibili complicanze.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

#### **ID: 4 - La mutazione pS126G nel gene dell'alfa galattosidasi determina alterata glicosilazione dell'enzima e apoptosi: Ulteriori evidenze di un meccanismo patogenetico alternativo nella malattia di Fabry**

Giuseppe Bonapace<sup>2</sup>, Riilo Concetta<sup>2</sup>, Moricca Maria Teresa<sup>2</sup>, Sestito Simona<sup>1</sup>, Concolino Daniela<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UO Pediatria Specialistica Università degli Studi Magna Graecia Catanzaro, <sup>2</sup> Laboratorio di Genetica e Malattie metaboliche UO Pediatria Specialistica Università degli Studi Magna Graecia Catanzaro

---

**Introduzione:** La malattia di Fabry (FD) è una patologia da accumulo lisosomiale X-linked dovuta alla perdita o alla riduzione di attività dell'enzima lisosomiale Alfa-galattosidase A (Alfa-Gal), responsabile della metabolizzazione di glicosfingolipidi neutri con residui di galattosio in posizione terminale, e conseguente accumulo di globotriaosylceramide (Gb3). Sulla base dei dati clinici e dei parametri biochimici vengono distinti due fenotipi: FD classico e FD non classico. Recentemente ci siamo concentrati sullo studio della mutazione c.376A>G (p.S126G), associata ad alta attività residua e fenotipo tardivo non classico, dimostrando con analisi bioinformatica e in vitro, che tale mutazione è in grado di indurre alterata maturazione dell'enzima con ritenzione nel reticolo endoplasmatico (ER) e attivazione di una condizione di stress nota come Unfolded Protein Response (UPR). In questo ulteriore studio abbiamo voluto analizzare in modo più dettagliato sia i meccanismi di alterata maturazione indotti da p.S126G, sia le conseguenze a lungo termine dell'UPR.

**Metodi:** Sulla base dei dati bioinformatici abbiamo prima studiato lo stato di glicosilazione dell'enzima mutato mediante esperimenti di deglicosilazione differenziale. Le conseguenze a lungo termine dell'UPR sono state analizzate mediante esperimenti di immunofluorescenza indiretta, Western Blot, Real-Time PCR e valutazione dell'apoptosi indotta, mediante determinazione della positività all'Annexin V.

**Risultati e Discussione:** Le evidenze sperimentali indicano che una quota significativa della proteina mutata non subisce nell'ER una normale glicosilazione iniziale, con accumulo parziale, rallentata progressione verso il Golgi e arresto nel compartimento in Cis. Lo stress prolungato indotto da questo meccanismo aumenta in modo significativo il numero di cellule irreversibilmente avviate verso l'apoptosi, contribuendo a spiegare i sintomi neurologici e renali senza accumulo di Gb3 che caratterizzano la clinica dei pazienti portatori del p.S126G, e suggerendo come questa mutazione possa diventare un candidato preferenziale per una terapia basata su chaperones farmacologici.

**ID: 21 - Diagnosi biochimica di malattie lisosomiali su sospetto clinico: risultati del primo anno di esperienza per la regione Campania** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Melania Scarcella<sup>1</sup>, Valeria De Pasquale<sup>1</sup>, Mariangela Ciampa<sup>1</sup>, Chiara Fiorentino<sup>2</sup>, Federica Rossin<sup>3</sup>, Margherita Ruoppolo<sup>1</sup>, Luigi Michele Pavone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CEINGE - Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore s.c.ar.l., Via Gaetano Salvatore, 486, 80145, Napoli, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Via S. Pansini 5, 80131, Napoli, Italia, <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Università di Napoli Federico II, Via F. Delpino 1, 80137, Napoli, Italia

---

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono disordini genetici causati da carenza di enzimi lisosomiali con conseguente accumulo di substrati non degradati in cellule e tessuti. Nonostante le LSD siano malattie rare, la diagnosi precoce è essenziale per prevenire gravi manifestazioni cliniche e migliorare la vita dei pazienti. A tal fine, partendo dalla proficua esperienza del progetto pilota in Campania per lo screening neonatale delle malattie lisosomiali, il CEINGE – Franco Salvatore di Napoli ha avviato la diagnosi biochimica di 11 malattie lisosomiali su sospetto clinico (Pompe, Fabry, Gaucher, MPS I, MPS II, MPS IIIB, MPS IVB/GM1 gangliosidosi, GM2 gaggliosidosi/Tay Sachs, Sandoff).

Il dosaggio dell'attività enzimatica è effettuato su leucociti/linfociti estratti da prelievo di sangue periferico. Ogni test utilizza un substrato specifico per ciascun enzima lisosomiale e condizioni di reazione diverse, ma un prodotto di reazione comune, il 4-Methylumbelliferone (4-MU), che viene rilevato con metodo fluorimetrico. Tutte le procedure analitiche utilizzate sono validate dal controllo qualità extra-laboratorio ERDNIM (European Research Network for evaluation and improvement of screening for Diagnosis and treatment of Inherited Disorders of Metabolism).

Nella fase preliminare di questo progetto sono stati stabiliti i range di valori normali per ogni malattia su una coorte di pazienti sani. Da ottobre 2023, sono stati analizzati 24 pazienti e per questi è stata confermata una diagnosi per Mucopolipidosi di tipo II che andava in diagnosi differenziale con la MPS I, una diagnosi per GM1 gangliosidosi (deficienza di beta-galattosidasi), un paziente con malattia di Fabry (deficienza di alpha-galattosidasi A) e due pazienti con malattia di Pompe (deficienza di alpha-glucosidasi acida) di cui per questi ultimi due è in corso la diagnosi molecolare.

La tempestiva diagnosi di una malattia lisosomiale permette ai medici di poter adottare le terapie necessarie in grado di migliorare il decorso della malattia e di prevenirne le gravi complicanze ad esse associate.

---

**ID: 22 - Identificazione di tre varianti introniche profonde nel gene PAH in una ampia coorte di pazienti affetti da Iperfenilalaninemia/PKU** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Marina Rinaldi<sup>1</sup>, Maria Santucci<sup>2</sup>, Rodolfo Tonin<sup>3</sup>, Francesca Marin<sup>3</sup>, Silvia Falliano<sup>3</sup>, Elena Procopio<sup>4</sup>, Giusi Scaturro<sup>4</sup>, Marta Daniotti<sup>4</sup>, Francesca Pochiero<sup>4</sup>, Maria Letizia Urban<sup>5</sup>, Concetta Meli<sup>6</sup>, Alessia Arena<sup>6</sup>, Maria Anna Messina<sup>6</sup>, Renzo Guerrini<sup>7</sup>, Amelia Morrone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dip. di NEUROFARBA, Università degli studi di Firenze, Italia; Lab. di Genetica Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia, <sup>2</sup> Dip. di NEUROFARBA, Università degli studi di Firenze, Italia, <sup>3</sup> Lab. di Genetica Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia, <sup>4</sup> Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia, <sup>5</sup> Dip. di medicina sperimentale clinica, Università degli studi di Firenze, Italia, <sup>6</sup> Lab. di Screening Neonatale, Clinica Pediatrica AOU Policlinico G. Rodolico-San Marco, Catania, Italia, <sup>7</sup> Dip. di NEUROFARBA, Università degli studi di Firenze, Italia; Dip. Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia

---

**Introduzione/Background:** Il gene *PAH* (12q23.2) codifica l'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH), che idrolizza la fenilalanina convertendola in tirosina. Mutazioni a carico di tale gene sono causative della Iperfenilalaninemia (HPA)/Fenilchetonuria (PKU), malattia metabolica ereditaria a trasmissione autosomica recessiva. Circa il 5% dei pazienti affetti e con sintomi clinici tipici non riceve una diagnosi genetica definitiva. Ad oggi, un numero sempre più crescente di varianti introniche profonde patogenetiche è stato segnalato in un ampio numero di geni associati alla malattia.

**Metodi:** Coorte di 244 pazienti HPA/PKU, positivi allo screening neonatale e adulti con diagnosi clinica e biochimica confermata, analizzata mediante targeted-resequencing NGS del gene *PAH* e degli 11 geni correlati alla condizione di HPA, analisi di eventuali riarrangiamenti genici con MLPA e sequenziamento Sanger del singolo gene *DNAJC12* e delle porzioni introniche profonde nel gene *PAH* nei pazienti in cui è stata identificata una sola variante patogenetica.

**Risultati:** Nella coorte di 244 pazienti, il 95,4% è risultato portatore di due varianti patogenetiche nel gene *PAH*, lo 0,85% nel gene *DNAJC12* e lo 0,45% nel gene *PTS*. 8 casi (3,3%) sono risultati portatori di una sola variante causativa del fenotipo clinico già accertato. Il sequenziamento dell'intera porzione degli introni 6 e 11 nel gene *PAH* ha permesso l'identificazione di tre varianti predette potenzialmente causative di aberranti difetti di splicing dai software bioinformatici utilizzati. Nello specifico le varianti identificate sono: c.706601G>A (IVS6) identificata in tre pazienti, di cui due sorelle, c.706843A>G (IVS6) e c.1199745T>A (IVS11).

**Discussione/conclusioni:** L'analisi genetico-molecolare delle regioni introniche profonde nel gene *PAH* è importante per i casi di HPA/PKU geneticamente non risolti. La valutazione di queste porzioni genomiche può completare la caratterizzazione molecolare nei pazienti affetti da HPA/PKU necessaria per la correlazione genotipo-fenotipo e per l'iter diagnostico-terapeutico nei pazienti affetti. Ringraziamenti: AMMeC (Associazione Malattie Metaboliche Congenite) ONLUS

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

## **ID: 24 - Studio dei meccanismi molecolari coinvolti nella sindrome di Marinesco-Sjogren e identificazione di biomarcatori diagnostici.**

Ilaria Cicalini<sup>1</sup>, Fabio Bellia<sup>1</sup>, Laura Amodei<sup>1</sup>, Anna Giulia Ruggeri<sup>1</sup>, Francesca Potenza<sup>1</sup>, Marianna Viele<sup>1</sup>, Maria Concetta Cufaro<sup>1</sup>, Fabio Di Ferdinando<sup>1</sup>, Piero Del Boccio<sup>2</sup>, Damiana Pieragostino<sup>1</sup>, Claudia Rossi<sup>1</sup>, Luca Federici<sup>1</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>1</sup>, **Michele Sallese<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria e Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, <sup>2</sup> Dipartimento di Farmacia Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

---

La sindrome di Marinesco-Sjogren (MSS) è una rara malattia neuromuscolare autosomica recessiva, ad esordio infantile, per la quale non esiste una cura. La sindrome è causata in circa il 50% dei casi da mutazioni che portano alla perdita di funzione del gene *SIL1*. Questo gene codifica per un fattore di scambio nucleotidico coinvolto nel metabolismo delle proteine neo-sintetizzate. La MSS si presenta con atassia cerebellare conseguente alla degenerazione dei neuroni di Purkinje, debolezza muscolare e cataratta bilaterale. Altri sintomi includono, ritardo mentale, alterazioni scheletriche e bassa statura.

Studi di proteomica e trascrittomica, svolti nel nostro laboratorio, con l'obiettivo di chiarire i meccanismi molecolari responsabili della MSS hanno indicato diverse possibili alterazioni metaboliche che includono cambiamenti nella matrice extracellulare, accumulo di lisosomi, riduzione del processo di splicing, della sintesi proteica, e lipidica, aumento della beta ossidazione e potenziamento del ciclo degli acidi tricarbossilici. Inoltre, le vie cataboliche di vari aminoacidi, tra cui valina, leucina, isoleucina, triptofano, lisina, aspartato e fenilalanina, erano potenziate, mentre le vie biosintetiche di arginina, serina, glicina e cisteina erano ridotte. Sulla base di questi risultati, abbiamo esaminato i cambiamenti nei metaboliti che potrebbero essere prodotti dalle alterazioni enzimatiche identificate dalle analisi omiche. In effetti, uno studio

preliminare di metabolomica spaziale ad alta risoluzione mediante MALDI-HRMS-IMAGING condotto sul cervelletto di topi woozy (modello rappresentativo di MSS) ha rivelato cambiamenti significativi in diversi metaboliti. Inoltre, un'analisi metabolomica su DBS (dried blood spot) ha evidenziato l'aumento di ornitina nel sangue di topi woozy e in un paziente affetto da MSS.

L'identificazione di potenziali biomarkers potrebbe aprire la strada all'inclusione della MSS tra le malattie rilevabili nell'ambito dello screening neonatale. Bisogna però sottolineare che ad oggi non esistono trattamenti specifici per questa malattia, sebbene nostri studi preclinici di terapia genica basata su virus adenoassociati (AAV) hanno evidenziato miglioramenti significativi nel modello woozy.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

**ID: 29 - Identificazione e caratterizzazione di nuove varianti di significato incerto del gene IDUA responsabile della Mucopolisaccaridosi di Tipo I** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Marianna Viele<sup>1</sup>, Silvia Valentinuzzi<sup>1</sup>, Rossella Ferrante<sup>2</sup>, Sara Di Rado<sup>2</sup>, Alberto Frisco<sup>1</sup>, Daniela Trotta<sup>3</sup>, Damiana Pieragostino<sup>1</sup>, Luca Federici<sup>1</sup>, Valentina Gatta<sup>2</sup>, Liborio Stuppia<sup>2</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>1</sup>, Claudia Rossi<sup>1</sup>, Maurizio Aricò<sup>3</sup>, Michele Sallè<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Innovative Technologies in Medicine and Dentistry and Center for Advanced Studies and Technology (CAST), <sup>2</sup> Department of Psychological Health and Territorial Sciences "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italy and Center for Advanced Studies and Technology (CAST), <sup>3</sup> Department of Pediatrics, S. Spirito Hospital, Azienda Sanitaria Pescara, 65121 Pescara, Italy

---

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo di malattie genetiche rare caratterizzate da deficit enzimatici che impediscono il corretto metabolismo dei glicosaminoglicani (GAG). La mancata degradazione dei GAG porta al loro accumulo nei lisosomi cellulari, causando una vasta gamma di sintomi clinici con effetti multiorgano. La MPS I (Sindrome di Hurler, Hurler-Scheie, Scheie, OMIM # 607014-6) è causata dalla carenza di alfa-L-iduronidasi (IDUA), un enzima fondamentale per la degradazione dei GAG come dermatan-solfato e eparan-solfato. La diffusione del test di screening neonatale (SNE) per la MPS I ed altre malattie da accumulo lisosomiale (LSD) permette di rivelare forme classiche, pseudo-deficit, portatori sani e varianti di significato incerto (VUS). In particolare, queste ultime sono poco conosciute perché rare e devono essere caratterizzate e riclassificate per determinarne la eventuale patogenicità. Nuove VUS per il gene IDUA sono state identificate tramite exome sequencing in seguito alla positività per MPS1 allo SNE di due neonati. Per valutare l'eventuale difetto enzimatico di queste varianti, sono stati generati costrutti di DNA capaci di esprimere gli enzimi mutati e la proteina nativa come riferimento. Cellule HEK293 sono state trasfettate con i suddetti costrutti, raccolte dopo 72h e allocate su cartoncino di Guthrie, come Dried Cell Spot (DCS). L'attività enzimatica delle proteine ricombinanti è stata misurata su DCS con il kit NeoLSD MSMS (Revvity) tramite MS/MS. I due pazienti individuati allo SNE mostravano attività residua di IDUA rispettivamente dell'11% (VUS A) e 28% (VUS B). Il sequenziamento del gene IDUA ha rivelato la mutazione c.246C>G in omozigosi nel paziente con VUS A e la mutazione c.504C>T in eterozigosi nel paziente con VUS B. La riduzione dell'attività di IDUA misurata nelle HEK293 esprimenti le forme mutate è risultata in accordo con quella determinata nei pazienti attraverso lo SNE. I risultati suggeriscono che le due nuove mutazioni identificate determinano una ridotta attività enzimatica di IDUA che potrebbe essere responsabile di una variante clinica di MPS1. La identificazione di soggetti affetti in fase pre-sintomatica, come avviene nello SNE, offre la opportunità e la necessità di caratterizzare la eventuale patogenicità di varianti altrimenti classificabili come VUS. Le analisi in corso su tali modelli in vitro permetteranno di caratterizzare al meglio la espressione fenotipica in questi soggetti.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

**ID: 54 - Mucopolisaccaridosi: identificazione di nuovi meccanismi patogenetici** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Mariangela Ciampa<sup>1</sup>, Melania Scarcella<sup>1</sup>, Chiara Fiorentino<sup>1</sup>, Federica Rossin<sup>2</sup>, Gianluca Scerra<sup>1</sup>, Marianna Caterino<sup>3</sup>, Michele

**Introduzione.** Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo di malattie ereditarie da accumulo lisosomiale associate alla carenza di enzimi coinvolti nel catabolismo dei glicosaminoglicani (GAG). L'accumulo di GAG comporta una varietà di manifestazioni cliniche, tra cui declino cognitivo, disturbi comportamentali, malattie cardiache, anomalie scheletriche e articolari. Le terapie ad oggi disponibili non risultano curative, ma riducono unicamente i sintomi non neurologici. Pertanto, nel nostro laboratorio è stato sviluppato un nuovo approccio terapeutico che si basa sull'utilizzo della proteina ricombinante NK1 che è in grado di ridurre il prodotto di accumulo e i difetti lisosomiali sia nel modello cellulare che in quello animale della Sindrome di Sanfilippo B (MPS IIIB).

**Metodi.** La riduzione dei difetti lisosomiali in seguito al trattamento con NK1 nel modello cellulare di MPS è stata identificata mediante immunofluorescenza. Inoltre, i meccanismi molecolari alla base della patogenesi delle MPS sono stati ulteriormente approfonditi attraverso analisi metabolomiche e tecniche di silenziamento genico.

**Risultati.** I nostri risultati dimostrano che l'accumulo di eparan solfato (HS), causativo della Sindrome di Sanfilippo, provoca un'inattivazione dei pathway a valle dei fattori di crescita e un deficit dell'esocitosi lisosomiale. Il trattamento con NK1 è in grado di ristabilire l'equilibrio fisiologico tra fattori di crescita e traffico cellulare. Inoltre, studi omici applicati a modelli cellulari e murini della MPS IIIB hanno consentito di identificare vie metaboliche deregolate che vengono normalizzate in seguito al trattamento con il nostro approccio terapeutico.

**Discussione.** Questi risultati, oltre a svelare un nuovo ruolo patogeno dell'HS nelle MPS, indicano che agire sulle vie metaboliche alterate potrebbe essere un promettente approccio terapeutico per le MPS e altre malattie da accumulo lisosomiale con coinvolgimento neurologico.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

## **ID: 66 - Analisi e integrazione di dati multi-omici per l'identificazione di biomarcatori nella Glicogenosi Ia**

Francesca Pirozzi<sup>1</sup>, Ramin Amiri<sup>2</sup>, Alessandro Rossi<sup>3</sup>, Camilla Luni<sup>2</sup>, Daniela Melis<sup>4</sup>, Roberta Fedele<sup>5</sup>, Carmen Rosano<sup>3</sup>, Pietro Strisciuglio<sup>3</sup>, Maaïke H. Oosterveer<sup>6</sup>, Terry G. J. Derks<sup>7</sup>, Giancarlo Parenti<sup>3</sup>, Marianna Caterino<sup>1</sup>, Margherita Ruoppolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli, Italy, <sup>2</sup> Dipartimento di Ingegneria Civile, Chimica, Ambientale e dei Materiali (DICAM), Università di Bologna, Bologna, Italy, <sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli, Italy, <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Sezione di Pediatria, Università di Salerno, Baronissi, Italy, <sup>5</sup> CEINGE - Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore s.c.ar.l., Napoli, Italy, <sup>6</sup> Department of Pediatrics, Center for Liver Digestive and Metabolic Diseases, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands, <sup>7</sup> Department of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

---

**Introduzione:** la Glicogenosi Ia (GSDIa) è un disordine raro del metabolismo dei carboidrati, causato dal deficit funzionale di glucosio-6-fosfatasi, enzima chiave nella sintesi di glucosio nei *pathways* di gluconeogenesi e glicogenolisi. Accumuli di glicogeno e grassi a livello epatico e renale, ipoglicemia a digiuno ed elevati livelli in circolo di lattato e lipidi costituiscono principali segni clinici. Attualmente, non esistono cure specifiche e una dieta altamente personalizzata rappresenta il principale trattamento nel monitoraggio del controllo metabolico nella GSDIa.

**Metodi:** 12 campioni di siero di 12 pazienti con GSDIa (8 M, 4 F, 16.5 ± 9 anni, range 5-34 anni) e 12 controlli sani (8 M, 4 F, 20.5 ± 9 anni, range 5-31.5 anni) sono stati raccolti e sottoposti ad analisi di proteomica e metabolomica targeted mediante metodologia LC-MS/MS. 80 metaboliti di cui, amminoacidi, ammine biogene, acidi carbossilici, ormoni e nucleobasi sono stati identificati e quantizzati. Analisi di network per l'identificazione di possibili relazioni tra le proteine e i metaboliti identificati sono state condotte.

**Risultati:** l'analisi di proteomica ha identificato 13 proteine (ALDOB, PIGR, SHBG, APOD, PRG4, APOB, PZP, IGLV5-45, F10, FGA, PI16, CDH13) significativamente disregolate nel siero di pazienti con GSDIa confrontati con soggetti sani di uguale età e sesso. L'analisi di metabolomica ha rivelato livelli sierici significativamente più elevati di lattato, alanina, aspartato, prolina, β-alanina, colina, sarcosina e xantina nei pazienti affetti da GSDIa.

**Discussione:** la caratterizzazione del profilo metabolomico e proteomico sierico di pazienti affetti da GSDIa è stata eseguita. I risultati ottenuti e l'integrazione con precedenti dati di lipidomica sierica rivelano profonde alterazioni del metabolismo nella GSDIa e suggeriscono un più ampio coinvolgimento epatico nell'evoluzione della malattia, fungendo da utile strumento nella ricerca di biomarcatori utili nel monitoraggio della GSDIa.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 74 - Disregolazione della dinamica mitocondriale e neurodegenerazione in linee cellulari di pazienti con CMAMMA**

Sara Tucci<sup>1</sup>, Kathrin Sumser<sup>1</sup>, Martin Hug<sup>1</sup>, Khaled Alatibi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinikumsapotheke - Universität Freiburg, 79106 Freiburg, Germany

---

**Introduzione:** La malonil-CoA sintetasi (ACSF3) catalizza il primo passo della biosintesi mitocondriale degli acidi grassi (mtFAS) e regola l'attivazione dell'acido malonico a malonil-CoA. Mutazioni nel gene *ACSF3* sono responsabili di un raro difetto ereditario del metabolismo, l'aciduria malonica e metilmalonica combinata (CMAMMA, OMIM 614265). Il fenotipo clinico della CMAMMA è molto eterogeneo e si presenta nella maggior parte dei casi con manifestazioni neurologiche, tra cui crisi epilettiche, problemi di memoria, malattie psichiatriche e/o declino cognitivo.

**Metodi:** Studi su fibroblasti di pazienti affetti da CMAMMA hanno dimostrato che le mutazioni nel gene *ACSF3* determinano una grave compromissione del metabolismo energetico mitocondriale e una ridotta flessibilità metabolica. Per verificare se l'alterazione energetica si traduca in una dinamica mitocondriale disfunzionale, esacerbando così la neurodegenerazione, abbiamo quantificato l'espressione delle proteine coinvolte nei processi di fusione e fissione ed eseguito una proteomica basata sul metodo SILAC in linee cellulari di fibroblasti provenienti da controlli sani e pazienti CMAMMA.

**Risultati:** I nostri dati hanno mostrato una dinamica alterata caratterizzata dalla riduzione significativa di MNF1 e MNF2 nelle cellule dei pazienti CMAMMA rispetto ai controlli, accompagnata dall'aumento significativo del grado di fosforilazione di DRP1, significativamente più alto, suggestivo di una dinamica mitocondriale disfunzionale che probabilmente risulta in una rete frammentata. L'analisi SILAC ha rivelato un aumento significativo di proteine correlate alle sindromi neurodegenerative.

**Discussione/ Conclusioni:** In sintesi, i nostri dati suggeriscono che l'alterazione dell'omeostasi energetica dovuta a mutazioni nel gene *ACSF3* ha un importante impatto sulla dinamica mitocondriale. Ipotizziamo che questo abbia un effetto sulla morfologia mitocondriale e possa rappresentare un possibile meccanismo patologico nell'insorgenza dei sintomi neurologici progressivi in CMAMMA.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 78 - Infiammazione e inibizione dell'autofagia nella patogenesi precoce della malattia di Gaucher identificata allo screening neonatale: un punto di vista alternativo**

Vincenza Gragnaniello<sup>1</sup>, Daniela Guerardi<sup>1</sup>, Andrea Puma<sup>1</sup>, Alice Saracini<sup>1</sup>, Chiara Cazzorla<sup>1</sup>, Christian Loro<sup>1</sup>, Elena Porcù<sup>1</sup>, Dana Velásquez Rivas<sup>1</sup>, Alberto Burlina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova

---

## Introduzione

La malattia di Gaucher (MG) è una malattia lisosomiale da difetto dell'enzima b-glucosidasi. L'accumulo di glucosilceramide comporta anomalie cellulari secondarie, quali alterazioni del flusso autofagico, infiammazione e stress ossidativo. È noto che l'accumulo del substrato inizia prima della nascita, ma non è noto se tali anomalie secondarie sono già presenti nei primi anni di vita, soprattutto nei pazienti presintomatici con predizione di fenotipo tardivo. Scopo del nostro studio è analizzare il livello di infiammazione, stress cellulare e anomalie dell'autofagia nei pazienti con MG tipo 1 diagnosticati allo screening neonatale e non ancora sintomatici.

## Metodi

La nostra popolazione è costituita da 5 pazienti con MG tipo 1, asintomatici ad un'età compresa tra i 3 e i 6 anni, e 2 controlli sani. Abbiamo misurato il livello plasmatico di LysoGb1, come biomarcatore di accumulo, e di citochine infiammatorie (IL1b, IL6, TNF $\alpha$ ). Abbiamo inoltre analizzato, tramite immunoblotting su lisato di cellule mononucleate di sangue periferico, l'attivazione della via delle MAPK (Mitogen-activated protein kinase), in particolare di P-P38, e i livelli di LC3 II, come marcatore di flusso autofagico.

## Risultati

Tutti i pazienti hanno dimostrato aumentati livelli di TNF $\alpha$  (media 16.2 ng/l, range 10.4-28.6, vn < 8.1), che appare significativamente correlato con il grado di accumulo (media LysoGb1 21.74 mmol/l, range 2.37-88.72, vn < 1.93, r<sup>2</sup>=0.95, P=0.004). Un'aumentata attivazione di P-P38 è stata dimostrata nel paziente con maggiori livelli di LysoGb1 (88.72 mmol/L). Tutti i pazienti hanno mostrato ridotti livelli di LC3 II (media 12%, DS 9%) e del rapporto LC3 II/I (media 48%, DS 27%), indicativi di un'inibizione dell'autofagia.

## Conclusioni

I nostri dati indicano che i pazienti con MG tipo 1 presentano attivazione dei pathways infiammatori già in epoca presintomatica. Contrariamente a quanto atteso, nelle fasi precoci di malattia, non vi è un blocco del flusso autofagico a livello dell'autofagosoma, ma un'inibizione della formazione dello stesso. Si può ipotizzare che l'iperattivazione di mTOR, già dimostrata in modelli in vitro, sia predominante nelle prime fasi di malattia. Questo studio aumenta le nostre conoscenze sulla precoce patogenesi della malattia e apre la strada a specifiche terapie, antinfiammatorie e con inibitori di mTOR, allo scopo di prevenire o ritardare l'esordio clinico.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

## **ID: 92 - Il microcampionamento assorbente volumetrico (VAMS) come matrice per la quantificazione di LysoGb1 e LysoGb3.**

Dana Velasquez Rivas<sup>1</sup>, Elena Porcù<sup>1</sup>, Vincenza Gragnaniello<sup>1</sup>, Daniela Guerardi<sup>1</sup>, Andrea Puma<sup>1</sup>, Anna Bortolotto<sup>1</sup>, Alberto Burlina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie - Centro Interregionale Screening Neonatale Estesio, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italy.

---

**INTRODUZIONE/BACKGROUND:** I lisosfingolipidi sono stati identificati come biomarcatori di varie sfingolipidosi quali la malattia di Fabry(FD) e di Gaucher(GD). Sono state sviluppate diverse tecniche per

misurare questi metaboliti nel plasma e su spot di sangue essiccato (DBS). Il DBS tuttavia presenta diverse limitazioni, soprattutto per il dosaggio del LysoGb3. Abbiamo utilizzato un sistema di microcampionamento volumetrico assorbente (VAMS) per la misurazione di LysoGb1 e LysoGb3, analizzandone i potenziali vantaggi rispetto alle matrici attualmente in uso. **METODI:** Il metodo è stato validato analizzando VAMS (Neoteryx Mitra®) con 20 µl di sangue da 47 campioni totali (n=47): 32 pazienti con sfingolipidosi (17 FD, 10 GD) e 20 controlli sani. Per la quantificazione dei lisosfingolipidi è stata usata la spettrometria di massa tandem con cromatografia liquida (LC-MS/MS). **RISULTATI:** L'uso di VAMS ha mostrato buone prestazioni analitiche rispettivamente per LysoGb3 e LysoGb1 in termini di linearità ( $R^2 = 0,997$  e  $R^2 = 0,992$ ), accuratezza (bias entro  $\pm 5,6\%$  e  $\pm 9,8\%$ ), precisione (CV = 6% e 4%), specificità, carry-over ed effetto matrice. I livelli di LysoGb3 e LysoGb1 sono rimasti stabili nei VAMS per almeno tre mesi a 4°C. Inoltre è stata osservata una buona correlazione tra VAMS e plasma ( $R^2 = 0,9913$  per LysoGb3 e  $R^2 = 0,9593$  per LysoGb1). L'analisi comparativa Bland-Altman per LysoGb3 ha mostrato una dispersione di dati fra VAMS e plasma dal -2,9 al 27,3%, mentre la dispersione per LysoGb1 era del 122%, con valori sempre superiori nei VAMS rispetto al plasma, analogamente a quanto riportato in precedenza per i DBS. La sensibilità del LysoGb1 su VAMS è del 100%, come già riportato per i DBS, la sensibilità per LysoGb3 è del 100%, paragonabile al plasma, anche per valori bassi (meno di 1,5 nmol/L). Nella nostra casistica questa era drasticamente superiore a quella del DBS (60%). **DISCUSSIONE/CONCLUSIONI:** Il LysoGb3 ha mostrato elevata sensibilità, sovrapponibile a quella del plasma, anche per valori prossimi al cut-off. Questo metodo innovativo di microcampionamento potrebbe rivelarsi utile per lo studio di pazienti positivi allo screening neonatale, affetti da forme tardive o di sesso femminile, per i quali il plasma è attualmente la matrice di riferimento. Il dosaggio del LysoGb1 nei VAMS non ha dimostrato una superiorità analitica rispetto al DBS.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 97 - Identificazione delle principali vie metaboliche alterate nella tirosinemia di tipo I tramite metabolomica untargeted**

Karen Fuenzalida<sup>2</sup>, Giulio Catesini<sup>1</sup>, Maria Jesus Leal-Witt<sup>2</sup>, Verónica Cornejo<sup>2</sup>, **Anna Sidorina**<sup>1</sup>, Carlo Dionisi-Vici<sup>1</sup>, Cristiano Rizzo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa Complessa Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma-Italia, <sup>2</sup> Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos INTA, Universidad de Chile, Santiago de Chile-Chile

---

**Introduzione:** La tirosinemia di tipo I (Tir1) è una malattia ereditaria del catabolismo della tirosina, causata dal deficit di fumarilacetoacetato idrolasi, responsabile di una severa disfunzione epatica, renale e più raramente neurologica. Al fine di identificare profili metabolici caratteristici dei pazienti affetti da Tir1 è stato realizzato uno studio di metabolomica untargeted

**Metodi:** Lo studio è stato effettuato analizzando in spettrometria di massa ad alta risoluzione 16 plasmi di pazienti affetti da Tir1 in terapia NTBC e 16 plasmi di controlli abbinati per età e sesso. I metaboliti che mostravano differenze statisticamente significative ( $p < 0,05$ ;  $\log_2 FC > |1|$ ) sono stati candidati all'annotazione per l'associazione con le vie metaboliche alterate nella Tir1

**Risultati:** I metaboliti risultati alterati nella Tir1 sono stati 1066. I metaboliti aumentati comprendono: composti fenilici, numerose acil-carnitine insature a catena media e lunga (C10-C18), acidi biliari coniugati, composti indolici (5-idrossindopiruvato, indolo-3-carbidolo, acido 5-idrossiindolacetico, acido indolo-3-lattico, 5-idrossi-6-indolil-O-solfato). I metaboliti diminuiti appartengono alla classe dei fosfolipidi, dell'acido arachidonico, delle prostaglandine e degli acidi grassi a catena lunga.

**Discussione:** La metabolomica untargeted ha rilevato alterazioni significative: 1) delle vie metaboliche correlate alla tirosina, alla fenilalanina e al metabolismo del triptofano, che potrebbero essere causate dagli effetti della terapia con NTBC e dall'accumulo di alcuni metaboliti secondari della tirosina. 2) del metabolismo degli acidi biliari e dei lipidi che riflettono il danno epatico presente nella Tir1

**Conclusioni:** I risultati dello studio della metabolomica untargeted forniscono informazioni importanti sui meccanismi patofisiologici della Tir1 oltre alla possibilità di essere utilizzati per l'eventuale progettazione di

**ID: 100 - La terapia genica lentivirale in vivo è efficace e sicura a lungo termine in un modello murino di acidemia metilmalonica**

Elena Barbon<sup>1</sup>, Chiara Simoni<sup>1</sup>, Elisabetta Manta<sup>1</sup>, Francesca Sanvito<sup>1</sup>, Giancarlo la Marca<sup>2</sup>, Alessio Cantore<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Istituto San Raffaele - Telethon per la terapia genica (SR-Tiget), <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali, Università di Firenze

---

Background: L'acidemia metilmalonica è una malattia congenita del metabolismo, causata da mutazioni nel gene della metilmalonil-coA mutasi (MUT), che provocano un accumulo di acido metilmalonico (MMA). La terapia genica integrativa basata su vettori lentivirali (LV) ha il potenziale di consentire un beneficio clinico stabile anche in pazienti pediatriche nella fase iniziale della malattia. Metodi: Abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia genica diretta al fegato in un modello murino intermedio (MCK-Mut-/-) della malattia. Abbiamo impiegato un LV che codifica un transgene MUT umano sotto il controllo di una cassetta di espressione specifica per gli epatociti (LV.MUT). Risultati: i livelli di MMA nel fegato e nei reni dei topi MCK-Mut-/- di 2 settimane erano significativamente più alti di quelli di topi normali della stessa età. Topi MCK-Mut-/- trattati con terapia genica a 2 settimane di vita hanno mostrato una rapida, sostanziale e duratura diminuzione dell'MMA circolante (media di 146  $\mu$ M e 979  $\mu$ M negli animali trattati rispetto a quelli non trattati 1 anno dopo LV) con normalizzazione di FGF-21 plasmatico, un biomarcatore della funzione mitocondriale. Abbiamo trasdotto fino al 20% del fegato, ottenendo over espressione dell'enzima MUT di circa 5 volte superiore al normale, parallelamente alla normalizzazione della forma e della struttura mitocondriale. L'istologia epatica era completamente normale nei topi trattati, paragonabile ai controlli normali, e non mostrava le alterazioni riscontrate nei topi malati non trattati. La concentrazione di MMA intraepatico era quasi completamente normalizzata (media di 0,3  $\mu$ M, 5,3  $\mu$ M e 300  $\mu$ M rispettivamente negli animali normali, trattati e non trattati malati), mostrando disintossicazione degli epatociti non corretti da parte di quelli corretti. Abbiamo osservato una significativa riduzione dell'MMA anche nel cervello e nel rene (28  $\mu$ M e 93  $\mu$ M, 81  $\mu$ M e 552  $\mu$ M, rispettivamente negli animali trattati rispetto a quelli non trattati), indicando un beneficio terapeutico extraepatico ottenuto mediante l'over espressione di MUT nel fegato. Abbiamo anche osservato globale miglioramento del profilo di metaboliti, lipidi e proteine, sia nel fegato che nel circolo sanguigno in topi trattati con terapia genica. Conclusione: questi dati forniscono evidenza dell'efficacia a lungo termine, della sicurezza e del beneficio extraepatico della terapia genica lentivirale in vivo per l'acidemia metilmalonica.

**ID: 105 - Alta prevalenza di varianti nel gene GALC in pazienti adulti con neurodegenerazione ad eziologia ignota** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Anna Caciotti<sup>1</sup>, Federica Feo<sup>1</sup>, Luciana Tramacere<sup>2</sup>, Silvia Ramat<sup>3</sup>, Alessandra Govoni<sup>3</sup>, Luca Caremani<sup>3</sup>, Giulia Grigioni<sup>3</sup>, Davide Mei<sup>4</sup>, Silvia Falliano<sup>1</sup>, Francesca Marin<sup>1</sup>, Lorenzo Ferri<sup>1</sup>, Antonella Paoli<sup>1</sup>, Marina Rinaldi<sup>1</sup>, Giancarlo la Marca<sup>5</sup>, Daniela Ombrone<sup>6</sup>, Renzo Guerrini<sup>7</sup>, Amelia Morrone<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Lab. di Genetica Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia, <sup>2</sup> USL Toscana Centro, Unità di Neurologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze, Italia, <sup>3</sup> Unità Parkinson, AOU Careggi, Firenze, Italia, <sup>4</sup> Dip. Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia, <sup>5</sup> Screening neonatale, Laboratorio di Chimica Clinica e Farmacologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia; Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Italia, <sup>6</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Italia, <sup>7</sup> Dip. Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia; Dip. di NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze, Italia, <sup>8</sup> Lab. di Genetica Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia; Dip. di NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze, Italia

---

## Introduzione

Il deficit di galattocerebrosidasi (GALC) è responsabile della malattia di Krabbe, una malattia da accumulo lisosomiale (LSD) caratterizzata da un'alterata mielinizzazione del sistema nervoso centrale e periferico. Inoltre, le varianti patogenetiche del gene GALC allo stato eterozigote sono state collegate a sclerosi multipla, disturbo da deficit di attenzione e iperattività e a sinucleinopatie. Scopo: indagare le potenziali relazioni tra deficit di GALC e neurodegenerazione.

## Metodi

Lo studio include 102 pazienti con sintomi di LSD sovrapponibili a quelli di malattie neurodegenerative come Parkinson, Alzheimer e atassie ad eziologia variabile. Abbiamo condotto valutazioni cliniche, analisi NGS, dosaggi enzimatici e analisi in silico che includono analisi tridimensionali dell'enzima GALC.

## Risultati

Abbiamo identificato 4 pazienti con varianti patogenetiche note nel gene GALC. In un paziente con attività enzimatica ridotta è stata trovata una variante sinonima molto rara. Abbiamo anche studiato l'effetto del polimorfismo associato alla malattia p.(Arg184Cys), riscontrato in 8 pazienti della coorte, sull'enzima GALC. Il gruppo ha mostrato una prevalenza di mutazioni in eterozigosi nel gene GALC molto più alta del previsto, circa 1 su 25, rispetto all'1 su 150 riportato in letteratura per la popolazione di riferimento. Inoltre, un paziente presentava una riduzione più grave dell'attività GALC e un decorso clinico coerente con le forme tardive di Krabbe. E' interessante sottolineare che 2 dei pazienti portatori di mutazioni note di GALC hanno mostrato la presenza aggiuntiva di mutazioni note che causano altre LSD, ossia la mucopolisaccaridosi VI e la malattia di Sandhoff, causate rispettivamente da mutazioni nei geni GUSB ed HEXB.

## Discussione

La ricerca indica una possibile connessione tra le varianti in GALC, compresi i polimorfismi associati alla malattia e le varianti silenti, e il decorso neurodegenerativo dei pazienti. I pazienti della coorte presentavano sintomi Parkinson-like e un'elevata frequenza di leucoencefalopatia, disturbi infiammatori e cancro. E' anche emerso che specifiche configurazioni geniche legate al metabolismo degli sfingolipidi e dei glicosaminoglicani potrebbero costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di condizioni neurologiche degenerative.

Ringraziamenti: Bando Regione Toscana 2018 (Project 'LysoLate'); AMMeC (Associazione Malattie Metaboliche Congenite) ONLUS; PRIN - Bando 2022 (Prog. 20228S5LWY).

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

**ID: 108 - UN CASO PEDIATRICO DI IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA: DALLA BIOCHIMICA ALLA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE E GENETICA** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

**Marianna Ranaudo**<sup>1</sup>, Anastasia Dell'Elice<sup>1</sup>, Maria Minelli<sup>1</sup>, Rossella Ferrante<sup>1</sup>, Mirco Zucchelli<sup>1</sup>, Damiana Pieragostino<sup>1</sup>, Claudia Rossi<sup>1</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>1</sup>, Ines Bucci<sup>1</sup>, Francesco Chiarelli<sup>2</sup>, Valentina Gatta<sup>1</sup>, Angelika Mohn<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Università degli studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Chieti, 66100, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Università degli "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Chieti, 66100, Italia

---

**INTRODUZIONE:** L'Iperplasia Surrenale Congenita (ISC) è un raro disordine genetico a trasmissione autosomica recessiva. Mutazioni del gene CYP21A2 sono la causa più comune di ISC, che determinano un deficit dell'enzima 21 idrossilasi (21-OHD) con conseguente alterata sintesi di cortisolo e suoi derivati. Nel presente studio è stato riportato il caso di un bambino di 5 anni attenzionato clinicamente per pubertà precoce centrale ed età ossea avanzata. **METODI:** La conferma diagnostica biochimica del caso in analisi è avvenuta mediante quantificazione del 17-OH progesterone da spot di sangue secco (DBS) con tecniche immunofluorimetriche e la determinazione di un profilo steroideo mediante cromatografia liquida accoppiata

a spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS). Per la conferma molecolare, è stato utilizzato il sequenziamento Sanger, che permette di identificare mutazioni puntiformi, mentre per l'identificazione di grandi delezioni e duplicazioni è stata utilizzata la tecnica Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). **RISULTATI:** Le analisi biochimiche hanno evidenziato un forte accumulo di 17-OHP. Il profilo stereoisomero in LC-MS/MS ha confermato la diagnosi con un profilo caratteristico da deficit di 21-OHD. Il sequenziamento Sanger ha rilevato la presenza della variante patogenetica c.515T>A in omozigosi p. (Ile172Asn) nel gene CYP21A2 mentre mediante la tecnica MLPA è stata evidenziata la presenza della delezione degli esoni 1,3,4,6 e 7 del gene CYP21A2. Secondo quanto riportato in letteratura la variante c.515T>A è da considerarsi patogenetica associata alla forma classica virilizzante semplice (Simple Virilizing, SV) della malattia quando presente in omozigosi o eterozigosi composta con una seconda mutazione o una grande delezione del gene CYP21A2, come nel caso in analisi; pertanto l'assetto genetico del paziente è compatibile con una condizione di eterozigosi composta c.515T>A/Del. **CONCLUSIONI:** Nel caso in esame si vuole dimostrare l'importanza della caratterizzazione biochimica e molecolare di pazienti con un quadro clinico sospetto per Iperplasia Surrenale Congenita; infatti risultano fondamentali per una diagnosi definitiva di tale condizione e un corretto approccio terapeutico e prognostico, viste le gravi conseguenze sul bilancio elettrolitico e il rischio di letalità legati soprattutto alla forma classica della stessa.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

**ID: 109 - Caratterizzazione omica di un modello murino della sindrome di Sanfilippo A.** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Beatrice Dufrusine<sup>1</sup>, Aurora Navicella<sup>2</sup>, Erika Pizzinato<sup>3</sup>, Silvia Valentinuzzi<sup>4</sup>, Maria Concetta Cufaro<sup>2</sup>, Federica Di Marco<sup>2</sup>, Claudia Rossi<sup>2</sup>, Ilaria Cicalini<sup>2</sup>, Luca Federici<sup>2</sup>, Damiana Pieragostino<sup>2</sup>, Enrico Dainese<sup>1</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 1.Dipartimento di Bioscienze e tecnologie agro-alimentari e ambientali, Università di Teramo, <sup>2</sup> Il Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria; Center for Advanced Studies and Technology (CAST), <sup>3</sup> Il Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria; Center for Advanced Studies and Technology (CAST); Università Telematica 'L. Da Vinci', <sup>4</sup> 1.Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti; Center for Advanced Studies and Technology (CAST)

---

**Background.** La mucopolisaccaridosi di tipo IIIA (MPS IIIA), nota anche come sindrome di Sanfilippo A, è una rara malattia neurometabolica ereditaria appartenente alle malattie da accumulo lisosomiale. Le persone affette da tale patologia sono portatrici di una mutazione in omozigosi del gene *sgsh* codificante per l'enzima eparan-N-sulfamidasi che è responsabile della degradazione del glicosaminoglicano eparan solfato. L'accumulo lisosomiale di eparan solfato provoca sintomi neurologici, che culminano in un'estesa neurodegenerazione con conseguente morte prematura. Il sospetto diagnostico si basa sul dosaggio urinario di eparansolfato ed è poi confermato dalla dimostrazione del difetto enzimatico sulle cellule del sangue del paziente o su una goccia di sangue essiccato (Dried Blood Spot, DBS). Le terapie ad oggi disponibili per le MPS prevedono la terapia enzimatica sostitutiva o il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. **Metodi.** Per investigare le alterazioni metaboliche dovute all'accumulo lisosomiale di eparansolfato abbiamo impiegato un modello murino di MPS IIIA. Topi eterozigoti ipomorfi MPS IIIA sono stati acquistati da Jackson Laboratory (B6.Cg-Sgshmps3a/PstJ). Mediante incroci sono stati ottenuti topi omozigoti per la mutazione missenso (c.91G>A) del gene *Sgsh*. I campioni DBS sono stati raccolti da topi maschi omozigoti, eterozigoti e wild type a partire da 4 settimane mediante prelievo da coda. I campioni sono stati caratterizzati tramite approccio di metabolomica, al fine di identificare possibili meccanismi molecolari e biomarcatori sistemici utili per monitorare la progressione della malattia. **Risultati.** Per caratterizzare l'effetto dell'accumulo lisosomiale di eparan solfato nelle alterazioni metaboliche, abbiamo ottenuto modelli murini di MPS IIIA, privi dell'enzima sulfamidasi. Mediante analisi allelic discrimination plot sono stati identificati i cluster di topi omozigoti, eterozigoti e wild type. I dati di metabolomica dei DBS dei topi hanno mostrato che anomalie nel contenuto e nella distribuzione dell'eparan solfato contribuiscono ad alterazioni della funzionalità metabolica favorendo meccanismi patogenetici. **Discussione.** L'applicazione della metabolomica su DBS da un modello murino di MPS IIIA consente, mediante modalità minimamente invasiva e continuativa sullo stesso individuo, di identificare e monitorare nel tempo biomarcatori di interesse per l'insorgenza della patologia e per il disegno di nuove strategie terapeutiche.

---

## ID: 114 - STUDIO DEL PROFILO TRASCRIZIONALE DI OSTEOLASTI GBA1 KNOCK-OUT

Eleonora Pavan<sup>1</sup>, Paolo Peruzzo<sup>1</sup>, Maximiliano Ormazabal<sup>1</sup>, Maurizio Scarpa<sup>1</sup>, Michela Bulfoni<sup>2</sup>, Giorgia Vesca<sup>2</sup>, Andrea Dardis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro di coordinamento regionale per le malattie rare, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine, Italia, <sup>2</sup> Istituto di Patologia, Ospedale Universitario di Udine, Dipartimento di Medicina (DAME), Università degli Studi di Udine, Udine, Italia.

---

**Background:** la malattia di Gaucher (GD) è una malattia da accumulo lisosomiale autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene *GBA1* che determinano una carenza dell'enzima  $\beta$ -glucosidasi acida con conseguente accumulo di glucosilceramide e altri glicosfingolipidi nei lisosomi. Nonostante più del 90% dei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher riporti sintomi ossei, i meccanismi molecolari alla base dell'alterata funzionalità degli osteoblasti rimangono poco chiari.

**Metodi:** il sequenziamento dell'RNA su piattaforma NGS è stato impiegato per ottenere il profilo di espressione genica differenziale; i dati sono stati poi analizzati con il software Ingenuity Pathway Analysis e validati mediante q-RT PCR.

**Risultati:** in un modello di osteoblasti GD, ottenuto spegnendo il gene *GBA1* (KO) nella linea cellulare SaOS, abbiamo precedentemente descritto una riduzione nella deposizione di matrice ossea extracellulare. Per identificare i meccanismi alla base di questa osservazione, abbiamo eseguito un sequenziamento dell'RNA valutando circa 40.000 trascritti e selezionando quelli significativamente up- e down-regolati rispetto alle cellule wild-type (FDR p-value<0,05). Abbiamo identificato più di 100 geni up-regolati (fold-increase $\geq$ 2) e 100 down-regolati (fold-decrease $\leq$ -2) nelle cellule KO, che abbiamo poi raggruppato per pathway e funzioni comuni. La maggior parte dei geni differenzialmente espressi erano coinvolti nel differenziamento e nella maturazione degli osteoblasti e sono stati ulteriormente validati mediante q-RT PCR. In particolare, come già riportato in altri modelli di GD, abbiamo riscontrato una down-regolazione della via di segnalazione Wnt legata all'aumento di espressione di DKK1 e SOST, che potrebbe spiegare la compromissione del processo osteogenico e il concomitante aumento di degradazione della matrice ossea. Inoltre, abbiamo riscontrato un'espressione differenziale di tre geni codificanti per componenti della matrice extracellulare (collagene di tipo I, X e XII) o fattori coinvolti nella degradazione della matrice (ADAMTS-5), suggerendo un loro ruolo nella riduzione della deposizione di matrice e una sua alterazione in termini di composizione e caratteristiche.

**Conclusioni:** mediante lo studio del profilo di espressione dell'RNA nel nostro modello di osteoblasti GD, abbiamo individuato delle alterazioni in pathway legate alla formazione e omeostasi del tessuto osseo, identificando possibili target per future strategie terapeutiche.

## ID: 116 - Una rara forma di tirosinemia identificata mediante analisi molecolare di tipo NGS ed analisi di mRNA

Fabiana Uomo<sup>1</sup>, Ferdinando Barretta<sup>1</sup>, Rosa Redenta De Simone<sup>2</sup>, Marianna Alagia<sup>4</sup>, Chiara De Falco<sup>2</sup>, Lucia Albano<sup>3</sup>, Daniela Crisci<sup>3</sup>, Giovanna Gallo<sup>3</sup>, Cristina Mazzaccara<sup>3</sup>, Margherita Ruoppolo<sup>3</sup>, Simona Fecarotta<sup>4</sup>, Giancarlo Parenti<sup>4</sup>, Alessandro Rossi<sup>4</sup>, Giulia Frisso<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina di laboratorio e trasfusionale, AOU Federico II, Napoli, <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli, Federico II, <sup>3</sup> CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, s.c.a r.l., Napoli, <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina Translazionale-Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli, Federico II

---

Introduzione: La tirosinemia comprende un gruppo di patologie a trasmissione autosomica recessiva, dovuta all'alterazione del pathway di degradazione della tirosina. Questi disordini possono presentarsi in forma acuta

(es. insufficienza epatica e renale neonatale), subacuta o cronica (es. neuropatia centrale e periferica). Poiché la diagnosi e il trattamento precoci possono migliorare il decorso della malattia, la tirosinemia è inclusa nello screening neonatale esteso (SNE). La diagnosi si basa sul dosaggio dei livelli di tirosina e di succinilacetone (SA) e, qualora questi valori risultino alterati, si procede con l'indagine molecolare. Materiali e metodi: È giunto alla nostra attenzione un neonato con livelli aumentati di SA e tirosina allo SNE; il dosaggio urinario degli acidi organici ha evidenziato tracce di succinil-acetone. Il piccolo ha mostrato funzione epatica e renale costantemente nella norma. Pertanto, è stata richiesta l'indagine genetica mediante pannello multigenico NGS, comprendente tutti i geni associati a tirosinemia. Risultati: L'analisi genetica ha evidenziato l'assenza di varianti patogenetiche nel gene FAH e la presenza, in eterozigosi, delle varianti c.68-12G>A e c.464\_471delinsCTGGG, p.(Val155\_Asp157delinsAlaGly), nel gene GSTZ1, entrambe non note in letteratura e classificabili secondo i criteri ACMG come varianti di incerto significato (VUS). L'analisi di segregazione familiare ha stabilito l'assetto in trans. L'analisi in silico, mediante software Alamut Visual, della variante c.68-12 G>A ha evidenziato la possibile creazione di un sito criptico accettore di splicing in posizione c.68-10. Pertanto, è stato eseguito uno studio dell'mRNA, estratto da sangue periferico, che ha dimostrato la ritenzione di 10 bp, con scivolamento della cornice di lettura e formazione di un codone di stop prematuro (p.Ala22Valfster28). Sulla base di tale risultato e dei dati biochimici, sia la variante c.68-12G>A che c.464\_471delinsCTGGG sono state riclassificate come patogenetiche. Conclusioni: Un'analisi genetica estensiva integrata con i dati clinici e biochimici ha permesso di porre diagnosi definitiva di deficit di maleilacetato isomerasi ed ottimizzare la gestione del paziente. Lo studio dell'mRNA ha consentito la rivalutazione delle due varianti identificate, dimostrando l'importanza di poter disporre anche di un laboratorio che possa effettuare studi funzionali delle VUS, per l'attribuzione definitiva di patogenicità.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 117 - Una nuova mutazione intronica nel gene GBA1 induce la produzione di un sito criptico di splicing e causa sindrome di Gaucher**

**Rosa Redenta De Simone**<sup>1</sup>, Ferdinando Barretta<sup>2</sup>, Fabiana Uomo<sup>2</sup>, Daniela Dottore Stagna<sup>1</sup>, Guerino Sbrogna<sup>1</sup>, Chiara De Falco<sup>3</sup>, Cristina Mazzaccara<sup>1</sup>, Anita Vergatti<sup>4</sup>, Domenico Rendina<sup>4</sup>, Michelina Sibilio<sup>5</sup>, Antonio Barbato<sup>4</sup>, Giulia Frisso<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II, Napoli, <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, AOU Federico II, Napoli, <sup>3</sup> CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, s.c.a r.l., Napoli, <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli, <sup>5</sup> UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

---

**Introduzione:** La malattia di Gaucher (GD) è una patologia da accumulo lisosomiale, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta prevalentemente a mutazioni nel gene GBA1, codificante per l'enzima  $\beta$ -glucosidasi acida. **Materiali e metodi:** È giunto alla nostra attenzione un paziente di 47 anni, con diagnosi di GD posta all'età di 4 anni attraverso il dosaggio dell'attività enzimatica della beta glucosidasi. All'anamnesi si evidenzia un decorso grave della malattia: marcata epatosplenomegalia e trombocitopenia, con successiva asportazione di porzione del fegato e splenectomia, ritardo dello sviluppo fisico e motorio, ma non intellettuale, grave interessamento osseo con dolore osseo diffuso dall'infanzia e necessità di chirurgia ortopedica. Dall'età di 20 anni in terapia enzimatica sostitutiva con relativo miglioramento delle condizioni cliniche. Per la definizione precisa del genotipo, il paziente è stato sottoposto ad indagine molecolare, mediante metodica NGS. **Risultati:** L'analisi genetica ha mostrato la presenza, in eterozigosi, di due varianti nel gene GBA1: c.626 G>C, p.(Arg209Pro), già descritta in letteratura come associata a GD, e c.1225-14\_1225-11 delinsAGT, non riportata in letteratura e classificata secondo i criteri ACMG come variante di incerto significato clinico (VUS). L'analisi in silico mediante software "AlamutVisual" della variante c.1225-14\_1225-11 delinsAGT ha evidenziato la possibile formazione di un sito criptico di splicing, con ritenzione di 11 basi introniche. L'analisi dell'RNA messaggero, estratto da leucociti di sangue periferico, ha confermato la formazione del sito criptico di splicing come da predizione bioinformatica. Tale alterazione produce un frameshift ed introduce un prematuro codone di stop (p.Asp409SerfsTer19). Pertanto, anche tale variante può essere riclassificata come patogenetica. **Conclusioni:** L'analisi dell'RNA messaggero ha permesso definitivamente di riclassificare la variante c.1225-14\_1225-11 delinsAGT come variante patogenetica e di definire il genotipo del paziente, che risulta, pertanto,

essere associato ad una forma molto severa di malattia di Gaucher. L'identificazione delle varianti causative della patologia ha consentito un corretto counseling genetico con screening a cascata nei familiari del paziente affetto. Infine, lo studio dimostra l'importanza di poter disporre anche di un laboratorio che possa effettuare studi funzionali delle VUS, per l'attribuzione definitiva di patogenicità.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 122 - Sviluppo e validazione di una metodica di sequenziamento long-reads su piattaforma Nanopore per la diagnosi della malattia di Gaucher e la ricerca di varianti genetiche complesse su GBA1**

Natascha Bergamin<sup>3</sup>, Paolo Peruzzo<sup>2</sup>, Silvia Cattarossi<sup>3</sup>, Stefania Marzinotto<sup>1</sup>, Andrea Dardis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Piattaforma di Biologia Molecolare, ASUFC Udine, <sup>2</sup> Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare, ASUFC Udine, <sup>3</sup> Piattaforma di Biologia Molecolare-Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare, ASUFC Udine

---

**Introduzione:** Il gene *GBA1* codifica l'enzima glucocerebrosidasi, un'idrolasi lisosomiale coinvolta nel catabolismo degli sfingolipidi. Varianti patogenetiche bialleliche del gene *GBA1* sono associate alla malattia di Gaucher. Ad oggi, sono state identificate oltre 700 varianti del gene con un'ampia variabilità nella loro patogenicità e correlazione con il fenotipo clinico. Di recente, inoltre, lo stato di portatore per una variante su *GBA1* è stato associato ad un aumento del rischio dello sviluppo della malattia di Parkinson (PD) e della Demenza a corpi di Lewy. La diagnosi molecolare della malattia di Gaucher rappresenta una sfida complessa a causa della presenza dello pseudogene GBAP1: l'elevata omologia e la stretta vicinanza fra gene e pseudogene aumentano la frequenza di eventi di ricombinazione, generando alleli complessi o delezioni non facilmente rilevabili con metodiche *short-reads* (NGS).

**Scopo:** Sviluppare e validare una metodica di sequenziamento *long-reads* utilizzando la piattaforma Nanopore per l'analisi del gene *GBA1*, in grado di identificare anche varianti complesse e delezioni critiche per le metodiche NGS di seconda generazione.

**Metodi:** DNA di pazienti Gaucher, genotipizzati con *long-PCR* e sequenziamento Sanger, sono stati sottoposti a sequenziamento *long-reads* con strategia "*adaptive sampling*" su piattaforma Nanopore per arricchire nel locus di interesse.

**Risultati:** La metodica ha permesso di ricostruire efficacemente l'assetto genotipico dei pazienti, inclusi quelli con alleli complessi solo in parte risolvibili con tecniche NGS, abbattendo i tempi rispetto ai protocolli diagnostici attualmente in uso. Inoltre, ha permesso di definire aplotipi e "*phasing*" senza ricorrere a studi di segregazione familiare. Infine, basandosi sul sequenziamento diretto del DNA nativo, ha fornito informazioni sull'assetto di metilazione della regione *GBA1* senza dover ricorrere ad ulteriori analisi.

**Discussione:** Il protocollo sviluppato si è dimostrato semplice ed efficace per l'analisi del gene *GBA1* ed ha il potenziale di migliorare l'accuratezza e la tempestività diagnostica sia della malattia di Gaucher sia dello stato di portatore di varianti *GBA1* in pazienti PD fornendo contestualmente informazioni aggiuntive quali aplotipo e stato di metilazione.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 145 - Un raro caso di iperammoniemia causata da una nuova delezione in omozigosi nel gene dell'Anidraasi Carbonica 5 (CA5A)**

Ferdinando Barretta<sup>1</sup>, Fabiana Uomo<sup>1</sup>, Marianna Alagia<sup>4</sup>, Rosa Redenta De Simone<sup>2</sup>, Lucia Albano<sup>3</sup>, Daniela Crisci<sup>3</sup>, Chiara De Falco<sup>2</sup>, Noemi Scognamiglio<sup>2</sup>, Cristina Mazzaccara<sup>1</sup>, Margherita Ruoppolo<sup>3</sup>, Maria Teresa Carbone<sup>5</sup>, Antonio Di Toro<sup>6</sup>, Simona Fecarotta<sup>4</sup>, Michelina Sibilio<sup>5</sup>, Giulia Frisso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina di laboratorio e trasfusionale, AOU Federico II, Napoli, <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli, Federico II, <sup>3</sup> CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, s.c.a r.l., Napoli, <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina Translazionale-Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli, Federico II, <sup>5</sup> UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, <sup>6</sup> UOC TIN e Neonatologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

---

**Introduzione:** L'iperammoniemia costituisce una delle più frequenti emergenze metaboliche, potenzialmente fatale per pazienti di ogni età. Le iperammoniemie possono essere distinte in primitive, dovute a deficit del ciclo dell'urea, e secondarie, causate da fattori ereditari che interferiscono indirettamente sulla funzionalità del ciclo dell'urea, come altri errori congeniti del metabolismo, quali il deficit del trasporto degli aminoacidi dibasici, le acidurie organiche, i difetti dell'ossidazione degli acidi grassi, o anche forme acquisite di natura non genetica. Il test genetico permette l'inquadramento diagnostico definitivo in quanto identifica la precisa alterazione enzimatica. **Materiali e metodi:** È pervenuta, presso il nostro laboratorio, la richiesta di indagine molecolare per un neonato che presentava iperammoniemia, distress respiratorio, con veloce sviluppo di necrosi intestinale in seguito a shock ipotensivo. Lo SNE evidenziava esclusivamente la presenza di ipocitrullinemia. L'analisi genetica è stata eseguita con procedura di urgenza (10 giorni lavorativi), mediante applicazione di pannello multigenico NGS (N: 76), comprendente i geni associati ai difetti del ciclo dell'urea e quelli che entrano in diagnosi differenziale in quanto causano iperammoniemie secondarie. **Risultati:** L'indagine molecolare non ha evidenziato la presenza di varianti puntiformi potenzialmente associabili a patologia nei geni di interesse. Il successivo approfondimento bioinformatico, mediante ispezione visiva delle reads, sequenziate ed allineate con il genoma di riferimento, ha evidenziato l'assenza di reads in corrispondenza dell'esone 1 del gene CA5A, presenti invece in tre controlli. Ciò suggeriva la presenza di una delezione in omozigosi, comprendente l'intero esone 1, e confermata mediante PCR duplex. Tale mutazione non è stata finora descritta in letteratura: è in corso la definizione del preciso breakpoint di delezione. **Conclusioni:** Il test genetico ha consentito di porre diagnosi definitiva di encefalopatia con iperammoniemia da deficit di anidrasi carbonica VA, suggerendo anche il ricorso al più adeguato trattamento di mantenimento, risolta la fase acuta. L'integrazione dei dati bioinformatici con i dati biochimico-clinici ha permesso di identificare una grande delezione, nonostante la metodica NGS presenti dei limiti circa l'identificazione di grossi macro-riarrangiamenti.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

## **ID: 152 - Studio dei pattern aminoacidici nei bambini con disordini dello spettro autistico: uno studio pilota**

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

**Simona Ferraro**<sup>1</sup>, Laura Saielli<sup>2</sup>, Davide Biganzoli<sup>2</sup>, Laura Guidi<sup>2</sup>, Roberto Longo<sup>3</sup>, Francesca Severino<sup>4</sup>, Alessia Mauri<sup>2</sup>, Martina Tosi<sup>1</sup>, Luisella Alberti<sup>2</sup>, Stephana Carelli<sup>2</sup>, Elvira Verduci<sup>5</sup>, Maura Rossi<sup>6</sup>, Livia Pisciotto<sup>6</sup>, Gian Vincenzo Zuccotti<sup>1</sup>, Michele Mussap<sup>7</sup>, Cristina Cereda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Buzzi Children's Hospital, Milan, Italy, <sup>2</sup> Center of Functional Genomics and Rare Diseases, Buzzi Children's Hospital, Milan, Italy, <sup>3</sup> Corporate information systems, Buzzi Children's Hospital, Milan, Italy, <sup>4</sup> Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Italy, <sup>5</sup> Metabolic Diseases Unit, Buzzi Children's Hospital Milan, Italy, <sup>6</sup> Child and Adolescent Neuropsychiatry Unit, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy, <sup>7</sup> Laboratory Medicine, Hospital Foundation Villa Salus, Venice, Italy

---

**Razionale e Scopi:** Il metabolismo degli aminoacidi plasmatici (AA) nei bambini con disturbi dello spettro autistico (ASD) è stato ampiamente studiato, producendo risultati tuttavia inconcludenti. Scopo di questo studio è caratterizzare le alterazioni metaboliche nei profili aminoacidici di bambini con diagnosi precoce di ASD e confrontare i risultati con quelli di un gruppo di bambini non-ASD.

**Metodi:** Abbiamo raccolto retrospettivamente i profili plasmatici aminoacidici, misurati mediante cromatografia liquida per 1242 bambini ASD (età mediana 4 anni; 81% maschi) e 488 bambini non ASD con disturbi neurologici e metabolici (età mediana 3 anni). Come metodi statistici, abbiamo considerato l'Analisi delle Componenti Principali (PCA) con lo scopo di caratterizzare eventuali associazioni tra i diversi AA nel

gruppo ASD, rispetto al gruppo di confronto non -ASD. Successivamente, l'Analisi dei Cluster ha permesso di individuare sottogruppi di bambini ASD caratterizzati da specifici pattern aminoacidici.

**Risultati:** Abbiamo osservato livelli plasmatici più bassi di glutammina e alanina nei bambini con ASD rispetto ai bambini non ASD ( $p < 0,001$ ). Inoltre, sei AA essenziali, due condizionalmente essenziali e quattro non essenziali sono risultati significativamente aumentati nei bambini con ASD, rispetto ai bambini non ASD. L'analisi dei cluster ha rivelato due gruppi distinti, denominati NEU e NUT, che sono principalmente costituiti da bambini con ASD (rispettivamente 94% e 78%). Il gruppo NEU ha mostrato alti livelli di taurina, aspartato, acido glutammico e ornitina, mentre il gruppo NUT ha mostrato principalmente un aumento di AA a catena ramificata.

**Conclusioni:** Questo studio pilota ha permesso di caratterizzare nei bambini con ASD, alterazioni aminoacidiche associate al deterioramento neurologico o a potenziali disordini nutrizionali.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 153 - L'aploinsufficienza di Tbx1 altera il metabolismo della vitamina B12 in topi modello della Sindrome di DiGeorge**

Sabrina Bianco<sup>3</sup>, Michele Costanzo<sup>3</sup>, Marianna Caterino<sup>3</sup>, Gabriella Lania<sup>1</sup>, Elizabeth Illingworth<sup>2</sup>, Antonio Baldini<sup>3</sup>, Margherita Ruoppolo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Genetica e Biofisica Adriano Buzzati-Traverso, CNR, 80131 Napoli, Italia., <sup>2</sup> Dipartimento di Chimica e Biologia, Università di Salerno, 84084 Fisciano, Italia., <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, 80131 Napoli, Italia.

---

**Introduzione.** La sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2 (22q11.2DS), conosciuta anche come Sindrome di DiGeorge, o Sindrome velo-cardio-facciale, è la causa più frequente di microdelezione cromosomica, spesso associata a cardiopatie congenite e a malformazioni strutturali. Si suppone esista una correlazione tra lunghezza della delezione e manifestazioni cliniche e alcuni studi clinici suggeriscono che i pazienti con 22q11.2DS potrebbero avere un metabolismo cerebrale alterato. La regione tipicamente deleta in 22q11.2DS contiene più geni la cui aploinsufficienza ha il potenziale di alterare i profili metabolici del cervello; tuttavia, il gene di interesse più studiato nella regione di delezione 22q11.2 è Tbx1.

**Metodi.** Abbiamo utilizzato un approccio di metabolomica targeted basato su spettrometria di massa tandem per studiare le alterazioni del metabolismo su cervelli di un modello murino Tbx1/-. L'analisi ha consentito di determinare le variazioni quantitative di un set di molecole che comprendono amminoacidi, acilcarnitine, nonché alcuni acidi organici come l'acido metilmalonico (MMA) e l'acido lattico.

**Risultati.** Gli esperimenti condotti sul cervello dei topi Tbx1/- hanno evidenziato un aumento delle concentrazioni di MMA e alterazioni di altri metaboliti cerebrali. In particolare, sono stati riscontrati livelli ridotti di leucina e livelli aumentati di acidi grassi a catena corta (SCFA). Questi dati suggeriscono che la sintesi degli acidi grassi e l'attività mitocondriale sono compromesse nel cervello Tbx1/-. L'MMA è un metabolita tossico per il cervello e un suo accumulo caratterizza una patologia metabolica ereditaria nota come acidemia metilmalonica. Dato il legame biochimico tra MMA e metabolismo della vitamina B12 (vitB12), abbiamo investigato il profilo metabolico cerebrale dei topi Tbx1/- e osservato che il trattamento post-natale con vitB12 è in grado di ridurre i livelli di MMA e ripristinare le concentrazioni di SCFA.

**Conclusioni.** Nei topi adulti, l'aploinsufficienza di Tbx1 altera l'omeostasi metabolica cerebrale e questa viene ripristinata dal trattamento post-natale con vitB12. I nostri dati aprono una nuova direzione per la progettazione di una strategia terapeutica post-natale per migliorare il fenotipo cerebrale correlato alla 22q11.2DS.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 155 - Dalla Biochimica alla Genetica: identificazione di una nuova variante del gene AR associata alla Sindrome da insensibilità agli androgeni (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)**

Sara Di Rado<sup>1</sup>, Vincenzo Scorrano<sup>1</sup>, Rossella Ferrante<sup>1</sup>, Maria Lucia Tommolini<sup>1</sup>, Stefano Tumini<sup>2</sup>, Alessandra Saltarelli<sup>2</sup>, Gabriele Lisi<sup>3</sup>, Giuseppe Lauriti<sup>3</sup>, Liborio Stuppia<sup>1</sup>, Damiana Pieragostino<sup>1</sup>, Luca Federici<sup>1</sup>, Claudia Rossi<sup>1</sup>, Ivana Antonucci<sup>1</sup>, Ines Bucci<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti–Pescara, Chieti, 66100, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento Materno-Infantile, UOSD Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Ospedale “SS. Annunziata”, Chieti, 66100, Italia, <sup>3</sup> Unità di Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Scienze dell’Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti–Pescara, c/o P.O. “Santo Spirito”, Pescara, 65122, Italia

---

**Introduzione** - La Sindrome da insensibilità agli androgeni (AIS) è uno dei più comuni Disturbi della differenziazione sessuale (DSD). L’AIS è caratterizzata da un pattern di ereditarietà X-linked recessiva, associata a varianti nel gene del recettore degli androgeni (AR) che non consentono un corretto processo di mascolinizzazione nei soggetti con cariotipo XY.

**Metodi** - Il paziente, caratterizzato da ambiguità dei genitali, è stato sottoposto a screening biochimico neonatale per Iperplasia surrenalica congenita (CAH) mediante saggio immunofluorimetrico da campione di spot di sangue secco (DBS). Successivamente, considerando il sospetto diagnostico, è stata eseguita un’analisi mediante cromatografia liquida ultra-performance/spettrometria di massa tandem (UPLC-MS/MS) per la determinazione del profilo steroideo da DBS. Parallelamente, sono state svolte analisi del cariotipo e analisi molecolare mediante un pannello Next Generation Sequencing (NGS) di 50 geni coinvolti nei DSD, il cui risultato è stato confermato mediante sequenziamento Sanger.

**Risultati** - L’analisi immunofluorimetrica ha rivelato livelli normali di 17 $\alpha$ -OH-progesterone (17-OHP), il marker primario della CAH. Le analisi in UPLC-MS/MS non hanno evidenziato alterazioni caratteristiche dell’iniziale sospetto diagnostico. Dall’analisi citogenetica è stato riscontrato un cariotipo 46, XY. L’NGS ha riscontrato la presenza di una variante missenso, c.2108C>A, nel gene del recettore degli androgeni (AR).

**Conclusioni** - La variante identificata nel paziente non è attualmente descritta in letteratura né nel database ClinVar. Tuttavia, secondo la predizione in silico del database Varsome, la variante avrebbe un effetto patogenetico. Il gene AR presenta un modello di ereditarietà X-linked recessivo. In accordo con l’analisi citogenetica, il paziente presenta un cariotipo 46, XY, risultando quindi emizigote per la variante del gene AR. Il fenotipo clinico del paziente confermerebbe la patogenicità della variante predetta dalle analisi in silico. Il presente caso clinico rivela una nuova variante con effetto patogenetico del gene AR associata ad AIS ed evidenzia l’importanza di un approccio multidisciplinare per una diagnosi tempestiva ed un adeguato follow-up del paziente.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 157 - L’acidemia metilmalonica altera il pathway autofagico-lisosomiale**

Michele Costanzo<sup>1</sup>, Sabrina Bianco<sup>1</sup>, Armando Cevenini<sup>1</sup>, Laxmikanth Kollipara<sup>2</sup>, Marianna Caterino<sup>1</sup>, Massimo D’Agostino<sup>1</sup>, Luigi Michele Pavone<sup>1</sup>, Albert Sickmann<sup>2</sup>, Margherita Ruoppolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", 80131 Napoli, Italia, <sup>2</sup> Leibniz-Institute for Analytical Sciences - ISAS, e.V., Dortmund, Germania

---

**Introduzione.** L’acidemia metilmalonica (MMA) è un disordine ereditario del catabolismo del propionato causato da deficit parziale (fenotipo mut-) o totale (fenotipo mut0) dell’enzima mitocondriale metilmalonil-CoA mutasi (MUT), normalmente coinvolto nella conversione del metilmalonil-CoA in succinil-CoA per il rifornimento del ciclo di Krebs. Il siero dei pazienti MMA mostra accumulo di metaboliti tossici, come l’acido metilmalonico o la propionilcarnitina, che vengono dosati attraverso approcci di spettrometria di massa tandem e metabolomica. Attualmente, le terapie rivolte ai pazienti MMA sono solo supportive e non sempre efficaci nel lungo termine nel mantenere il corretto controllo metabolico dell’individuo. Da ciò nasce la necessità di investigare nuovi pathway e target metabolici.

**Metodi.** In questo studio, sono stati impiegati modelli cellulari geneticamente modificati per ricreare il deficit di MUT e fibroblasti derivati da pazienti MMA con fenotipo mut0. Una combinazione di approcci multi-omici, bioinformatici e di imaging cellulare, è stata impiegata su tali modelli MMA.

**Risultati.** Il deficit di MUT altera il proteoma MMA e il pathway autofagico-lisosomiale, determinando una riduzione dei livelli di LAMP2, e un aumento di LC3 e LAMP1. Sebbene l'aumento di LC3 suggerisse una regolazione positiva della biogenesi degli autofagosomi, la ridotta co-localizzazione di LC3/LAMP1 ha portato alla luce un difetto della fusione degli autofagosomi con i lisosomi. Anche il flusso autofagico nelle cellule MMA risultava notevolmente ridotto. Per investigare nel dettaglio gli effetti del deficit di MUT sulla regolazione lisosomiale e dell'autofagia, abbiamo analizzato la morfologia e la funzionalità dei lisosomi delle cellule MMA che si presentano, infatti, come vacuoli ingrossati e con scarse capacità degradative. Ciononostante, il trattamento delle cellule MMA con l'acido 2,2-dimetilbutirrico (DMBA), un farmaco anti-propionigenico, è in grado di ripristinare sia la morfologia lisosomiale che la funzionalità degli organelli.

**Conclusioni.** Questi risultati stabiliscono un'alterazione del macchinario autofagico nella MMA e identificano aberrazioni strutturali o funzionali del lisosoma provando una connessione diretta tra il deficit di MUT e la disfunzione autofagico-lisosomiale. Il presente studio richiama l'attenzione su nuove terapie che potrebbero includere la modulazione di bersagli lisosomiali e autofagici.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 160 - Determinazione del 3-OMD e 5-HTP nel sangue per la diagnosi e il monitoraggio terapeutico dei pazienti affetti da deficit primitivi dei neurotrasmettitori.**

Annamaria Gigliello<sup>1</sup>, Luca Sauro<sup>2</sup>, Silvia Santagata<sup>2</sup>, Francesca Nardecchia<sup>3</sup>, Filippo Manti<sup>3</sup>, Teresa Giovanniello<sup>2</sup>, Cristiana Artiola<sup>2</sup>, Manuela Tolve<sup>2</sup>, Francesco Pisani<sup>3</sup>, Vincenzo Leuzzi<sup>3</sup>, Antonio Angeloni<sup>1</sup>, Claudia Carducci<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, <sup>2</sup> UOC Patologia Clinica, AOU Policlinico Umberto 1, Roma, <sup>3</sup> Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

---

**Background** I deficit primitivi dei neurotrasmettitori (NTR) sono condizioni genetiche causate da deficit delle proteine coinvolte nel metabolismo e nel trasporto di serotonina e dopamina nel sistema nervoso centrale (SNC). La ricerca di marcatori periferici di queste alterazioni metaboliche che riflettano il livello dei NTR a livello del SNC, ha rilevanti implicazioni cliniche per la diagnosi ed il follow-up dei pazienti. In questo studio riportiamo l'analisi di due marcatori periferici quali 3OMD e 5HTP, surrogato di dopamina e serotonina rispettivamente, in diverse condizioni diagnosticate presso il nostro Centro.

**Metodo** L'analisi di 3-OMD e 5-HTP è stata effettuata su DBS mediante UPLC-MS/MS (1). Sono state incluse le seguenti patologie: deficit di tirosina idrossilasi (TH, OMIM 605407) [2 soggetti], deficit di decarbossilasi degli amminoacidi aromatici (AADC, OMIM 608643) [5 pazienti]: deficit di sintesi e rigenerazione del BH4 (GTPCHd, OMIM 128230; PTPS, OMIM 261640; DHPR, OMIM 261630) [13 pazienti]. In tutto sono stati analizzati 57 campioni, includendo esami diagnostici e di monitoraggio terapeutico.

**Resultati** Tra i pazienti non in terapia è stata evidenziato un aumento della concentrazione di 3-OMD e 5-HTP nel deficit di AADC mentre nei pazienti affetti da deficit di GTPCHd i livelli sono risultati all'interno degli intervalli di riferimento. I valori sia di 3OMD e 5-HTP sono risultati fortemente influenzati dal trattamento farmacologico. In particolare, il trattamento con L-dopa/carbidopa è associato ad un marcato aumento delle concentrazioni di 3-OMD, limitato dall'aggiunta di opicapone, un inibitore delle COMT, mentre le concentrazioni di 5-HTP sono fortemente incrementate dalla somministrazione di questo precursore della serotonina.

**Conclusioni** La nostra osservazione conferma che i deficit del metabolismo dei neurotrasmettitori e i relativi trattamenti farmacologici influenzano significativamente le concentrazioni ematiche di 3-OMD e 5-HTP, che possono essere potenziali biomarcatori per la valutazione clinica e per il monitoraggio terapeutico.

(1) Di Carlo E et al Simultaneous determination of 5-hydroxytryptophan and 3-O-methyldopa in dried blood spot by UPLC-MS/MS: A useful tool for the diagnosis of L-amino acid decarboxylase deficiency. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2021 Nov 15;1185:122999.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

## **ID: 161 - Caratterizzazione fenotipica ed outcome della forma recessiva di DYT/PARKGCH1**

**Giacomina Ricciardi**<sup>1</sup>, Maria Novelli<sup>1</sup>, Manuela Tolve<sup>2</sup>, Vicente Quiroz<sup>3</sup>, Claudia Carducci<sup>2</sup>, Rossella Bove<sup>1</sup>, Kathryn Yang<sup>3</sup>, Filippo Manti<sup>1</sup>, Francesco Pisani<sup>1</sup>, Darius Ebrahimi-Fakhari<sup>3</sup>, Serena Galosi<sup>1</sup>, Vincenzo Leuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze umane, Università “La Sapienza” di Roma, Via dei sabelli 108, 00185, Roma, Italia, <sup>2</sup> Unità di patologia clinica, AOU Policlinico Umberto I, Viale del Policlinico 155, 00161, Roma, Italia, <sup>3</sup> Dipartimento di Neurologia, Boston Children’s Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, 02115

---

### **Introduzione/background**

L’enzima GTP cicloidrolasi I (GTPCH/*GCHI*) catalizza la biosintesi della tetraidrobiopterina, cofattore essenziale per la sintesi dei neurotrasmettitori monoaminici. Più di 300 varianti sono state riportate in *GCHI* associate ad una forma dominante, la più frequente distonia dopa-responsiva (DRD), o recessiva, condizione ultra-rara con spettro fenotipico non del tutto definito, la cui caratterizzazione è la finalità di questo studio.

### **Metodi**

Si è effettuata analisi sistematica di 45 pazienti, 41 dei quali riportati dalla letteratura sin dall’identificazione della malattia e 4 nuovi casi osservati degli autori. Sono stati raccolti tutti i dati clinici, biochimici, e genetici disponibili, nonché quelli relativi alla risposta al trattamento ed alla prognosi.

### **Risultati**

Sono stati delineati 3 patterns fenotipici di decrescente gravità: (a) un’encefalopatia ad esordio precoce con esito in grave disabilità neurologica ed impairment cognitivo in assenza di un trattamento precoce (53.3%); (b) una distonia-parkinsonismo ad esordio infantile con arresto/regressione dello sviluppo psicomotorio e buona risposta al trattamento (se tempestiva) (13.9%); (c) DRD non dissimile dalla forma dominante ad esordio più precoce in alcuni casi (32.5%). Iperfenilalaninemia (HPHE), riduzione delle amine biogene e delle pterine nel CSF sono esclusivamente presenti nel primo gruppo; l’alterazione delle sole pterine (CSF/urine) caratterizza il terzo. Circa il 30% dei genotipi sono sintomatici anche in eterozigosi.

### **Discussione/ conclusioni**

A causa dell’assenza di HPHE, circa il 50% dei pazienti non può essere intercettato dallo screening neonatale e va quindi diagnosticato sulla base dell’osservazione clinica. Ove presente l’ HPHE denota una condizione potenzialmente grave che richiede un tempestivo trattamento. Il profilo biochimico è essenziale per la diagnosi, meno rilevante per la prognosi.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

## **ID: 170 - Ruolo della dieta nell’andamento della fenilalaninemia in un dataset di pazienti campani.**

**Raffaella Ungaro**<sup>1</sup>, Maria Costabile<sup>1</sup>, Sara Parolisi<sup>1</sup>, Michelina Sibilio<sup>1</sup>, Giovanni Accanito<sup>1</sup>, Chiara Botti<sup>1</sup>, Ornella Leone<sup>1</sup>, Maria Teresa Carbone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.O.R.N. Santobono Pausilipon - Napoli

---

## Introduzione

La U.O.S.D. Malattie Metaboliche dell'A.O.R.N Santobono Pausilipon di Napoli è stata identificata con D.R. 30 del 25 marzo 2019 come Centro Unico di Riferimento per il follow-up delle Iperfenilalaninemie della Regione Campania. In sinergia con il laboratorio di analisi del Santobono-Pausilipon si è pensato a uno studio osservazionale sulla situazione pediatrica campana in un anno.

## Metodi

Un campione di 258 pazienti, compresi tra i 2 e i 14 anni, è stato esaminato dal 2023 al 2024. La scelta dai 24 mesi è dovuta alla stabilizzazione della patologia da questa età. Si è valutata l'eventuale differenza tra maschi e femmine nell'arruolamento alla dieta con un test chi quadro. Un feedback delle differenze tra le medie dei pazienti a dieta e di quelli non a dieta è stato ottenuto con un t test su 60 pazienti, reclutati random dai 258. Per i campioni in esame abbiamo ottenuto le frequenze della distribuzione per capoluogo di provincia.

## Risultati

I 258 bambini riportano una media di 3.8 mg/dL; una mediana di 2.9 mg/dL; una moda di 2mg/dL; un minimo di 0.3 mg/dL; un massimo di 20 mg/dL; una deviazione standard di 3 mg/dL; un primo quartile di 2.1 mg/dL; un terzo quartile di 4.7 mg/dL Tali dati sono rappresentati con un boxplot. Le mediane sono state usate come valore standard, in modo da evitare la presenza di outliers.

Il test chi quadro ha dato un valore di 0.005 per un grado di significatività dello 0.05%. L'ipotesi nulla è vera: non vi sono differenze tra maschi e femmine nella necessità di sottoporre i pazienti a dieta. Il t test, condotto su 60 pazienti (30 casi studio a dieta e 30 controllo non a dieta) ha dato un valore di 0.017 per una significatività dello 0.05% con rifiuto dell'ipotesi alternativa: i pazienti a dieta hanno medie superiori di quelli non a dieta; in quanto hanno un fenotipo meno gestibile.

Abbiamo rappresentato le frequenze geografiche del campione in esame: Napoli presenta una prevalenza del 54%, dovuta all'alta densità demografica e all'interscambio etnico per presenza di porto e aeroporto.

## Discussione e conclusioni

I pazienti fenilchetonurici a dieta tra i 2 e i 14 anni sono il 24%. I bambini che seguono la dieta hanno un trend più alto di quelli che non la seguono; ma in compenso nell'anno mantengono valori compresi tra 4 e 5 mg/dL di fenilalaninemia, raggiungendo pertanto una stabilizzazione della patologia.

---

TOPIC: 2 - Malattie metaboliche ereditarie – laboratorio

### **ID: 175 - Una nuova mutazione in eterozigosi del gene CYP17A1 in un bambino con micropene e deficit isolato di 17,20-liasi**

**Maria Alessandra Saltarelli**<sup>1</sup>, Stefano Tumini<sup>2</sup>, Rossella Ferrante<sup>3</sup>, Lorenza Sacrini<sup>1</sup>, Maura Carabotta<sup>1</sup>, Jacopo Osmelli<sup>1</sup>, Silvia Valentinuzzi<sup>3</sup>, Lucrezia Pilenzi<sup>3</sup>, Luca Federici<sup>3</sup>, Claudia Rossi<sup>3</sup>, Liborio Stuppia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti-Pescara, 66100, <sup>2</sup> Dipartimento Materno-Infantile, UOSD Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Ospedale SS Annunziata, Chieti, 66100, <sup>3</sup> Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti-Pescara, 66100

---

## Introduzione

I disturbi dello sviluppo sessuale (DSD) sono condizioni congenite caratterizzate da sviluppo atipico dei cromosomi sessuali, del sesso gonadico o anatomico. Descriviamo il caso di un bambino con un micropene isolato, bassi livelli di testosterone basale e post-stimolo con gonadotropina corionica umana (hCG) e dopo stimolo con ACTH.

## Metodi

N.D., 5 anni, viene condotto alla nostra osservazione per micropene. Anamnesi silente ad eccezione di obesità e disturbo dello spettro autistico. All'esame obiettivo la misurazione del pene risultava essere 3,5 cm. È stata effettuata analisi citogenetica del cariotipo e analisi molecolare tramite pannello NGS (next generation sequencing) di 50 geni coinvolti nei DSD. Gli steroidi sierici sono stati dosati tramite cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa in tandem (LC-MS/MS) su goccia di sangue essiccato. Il test con hCG è stato eseguito mediante somministrazione intramuscolare di 1000 UI di hCG al giorno per tre giorni. Il test di stimolo con ACTH è stato eseguito mediante somministrazione endovenosa di 0,25 mg di ACTH.

## Risultati

Il dosaggio degli steroidi sierici ha mostrato livelli indosabili di testosterone, di progesterone e di deidroepiandrosterone (DHEA). La stimolazione testicolare con hCG non ha mostrato aumento dei livelli di testosterone e androstenedione e un lieve aumento del diidrotestosterone. Questo ci ha portato a sospettare un deficit del metabolismo periferico di testosterone. Il cariotipo è risultato maschile normale, 46,XY. L'analisi NGS ha documentato una mutazione in eterozigosi nel gene CYP17A1 c.1040G>ANM\_000102.4 (p.Arg347His). La stessa mutazione è stata riscontrata nella madre del bambino, tuttavia asintomatica. Il profilo degli steroidi basali e post-stimolo con ACTH ha mostrato mancata risposta di testosterone, associata con un aumento molto basso di androstenedione e DHEA, marcato aumento di 17-OHprogesterone e 11-deossicortisolo. Questi risultati, combinati con i valori normali della pressione sanguigna e i livelli normali di potassio, hanno suggerito un deterioramento prevalente dell'attività della 17,20-liasi.

## Conclusioni

Questo studio suggerisce che, in alcuni casi, mutazioni eterozigoti nei geni coinvolti nella steroidogenesi surrenale possono causare un fenotipo patologico nonostante la presenza di un allele di tipo selvatico.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 9 - ELOVL1 nella biosintesi degli acidi grassi: studio di un paziente con una mutazione de novo**

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

**Ylenia Vaia**<sup>1</sup>, Eleonora Mura<sup>1</sup>, Fabio Bruschi<sup>1</sup>, Eleonora Bonaventura<sup>1</sup>, Cecilia Parazzini<sup>2</sup>, Davide Tonduti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro C.O.A.L.A., Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, <sup>2</sup> Unità di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano, Italia

---

**Introduzione:** L'elongasi degli acidi grassi a catena molto lunga-1 (ELOVL1) è essenziale per l'allungamento degli acidi grassi ed è ampiamente espressa in numerosi tessuti, tra cui il sistema nervoso centrale (SNC). In particolare, è coinvolta nell'allungamento degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA), essenziali per processi biologici che non possono essere detenuti dagli acidi grassi a catena corta, come la formazione della mielina. Varianti patogenetiche monoalleliche in *ELOVL1* sono state descritte in solo due pazienti che presentavano una condizione caratterizzata da ittiosi, spasticità, nistagmo e ipomielinizzazione cerebrale, mentre una presentazione simile, ma più severa, è stata riportata in due pazienti con varianti bialleliche. Riportiamo il caso di una nuova paziente affetta da leucodistrofia correlata ad *ELOVL1*.

**Metodi:** Sono stati sistematicamente raccolti i dati clinici riguardanti la gravidanza, il parto, l'età e i sintomi all'esordio, lo sviluppo psicomotorio e la diagnosi molecolare, nonché dati riguardanti le complicanze della malattia, l'evoluzione del quadro neurologico e l'eventuale insorgenza di crisi epilettiche. La paziente è stata sottoposta a Risonanza Magnetica (RMN) cerebrale con spettroscopia, Elettroencefalogramma (EEG) e studio dei Potenziali Evocati Visivi (PEV), Somatosensoriali (PESS) e Uditivi (PEU), i risultati dei quali sono stati analizzati ed inclusi.

**Risultati:** Il quadro clinico è risultato caratterizzato da ittiosi congenita, paraparesi spastica progressiva, nistagmo. Gli esami neurofisiologici hanno rivelato evidenza di rare anomalie focali all'EEG e ritardo nella conduzione centrale nei PEV, PESS e PEU. La RMN cerebrale ha rivelato anomalie della sostanza bianca sovratentoriale e sottotentoriale, in associazione ad assottigliamento del corpo calloso. L'analisi genetica ha

identificato la variante patogenetica de novo p.Ser165Phe in *ELOVL1*.

**Conclusioni:** Sebbene lo spettro dei disordini da difetti del catabolismo dei VLCFA sia ben documentato, ancora poco è noto in merito ai disturbi correlati alla biosintesi degli stessi. Questo studio sottolinea la necessità di considerare le mutazioni in *ELOVL1* nella diagnostica differenziale di un bambino con anomalie della sostanza bianca, paraplegia spastica progressiva e ittiosi congenita e sottolinea l'importanza di approfondite indagini neuroradiologiche e genetiche nella diagnosi e comprensione di questo raro disturbo neurometabolico.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 12 - Terapia Enzimatica Sostitutiva, Immunomodulazione e Outcome Clinico di 13 pazienti pediatrici con Malattia di Pompe Infantile Classica: Esperienza di Monza.**

**Martha Caterina Faraguna**<sup>1</sup>, Viola Crescitelli<sup>2</sup>, Silvia Barzaghi<sup>2</sup>, Roberta Pretese<sup>2</sup>, Cristina Bonfanti<sup>2</sup>, Attilio Rovelli<sup>2</sup>, Sonia Bonanomi<sup>2</sup>, Serena Gasperini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi Milano Bicocca, <sup>2</sup> Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia

---

**Introduzione:** La malattia di Pompe infantile classica è una malattia fatale, la cui storia naturale è stata modificata dalla registrazione nel 2006 dell'enzima alfa-glucosidasi (ERT).

**Metodi:** Uno studio osservazionale monocentrico presso il Centro di Malattie Metaboliche della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ha incluso pazienti con malattia di Pompe infantile classica trattati con alfa-glucosidasi. Sono stati esclusi i pazienti trattati <6 mesi o con avalglucosidase alfa. Il regime di ERT è stato classificato come costante o modificato; la dose come alta (40mg/kg/settimana), intermedia (20mg/kg/settimana o 40mg/kg/2 settimane), o standard (20mg/kg/2settimane). La sopravvivenza globale e l'outcome motorio sono stati confrontati tra il gruppo ERT costante alto vs. altri regimi con test di Kaplan-Meier e log-rank.

**Risultati:** 13 pazienti sono stati inclusi (5 maschi, 8 femmine), di cui 4 CRIM negativi (30%). L'età mediana alla diagnosi, inizio ERT e il periodo di follow-up è di 3 mesi, 3.2 mesi e 5.4 anni. 3 pazienti sono deceduti. La sopravvivenza globale a 5 e 10 anni è pari a 0.90 e 0.45. 3 pazienti sono diventati ventilatore-dipendenti. Lo z-score della Left Ventricular Mass Index mediano alla diagnosi è pari a 5.1. In tutti i casi è avvenuta la normalizzazione, con tempo mediano di 8.4 mesi. 13/13 pazienti hanno acquisito la posizione seduta, 10/13 la deambulazione (età mediana 7.86 e 12.5 mesi). 1 paziente ha successivamente perso la capacità di deambulare.

6 pazienti sono stati trattati con regime ERT costante (5 dose alta, 1 intermedia), mentre 7 con regime ERT modificato (5 incremento, 2 variabile). Tutti i pazienti trattati con 40mg/kg hanno acquisito la deambulazione. 10/13 pazienti sono stati trattati con immunomodulazione (ITI): 5 primaria, 2 secondaria, 3 primariasecondaria. 6 pazienti hanno ricevuto rapamicina per un periodo medio di 39.8 mesi. 9/13 hanno sviluppato anticorpi anti-ERT, di cui 3/13 a titolo elevato persistente (>1:51200) che ha richiesto ITI secondaria. Il protocollo di ITI utilizzato da ciascun sottogruppo è troppo differente per permettere confronti e/o per individuare l'effetto di un singolo intervento.

**Conclusioni:** La ERT alla dose di 40mg/kg è associata ad una migliore acquisizione delle tappe psicomotorie. Riteniamo necessario implementare protocolli standard di immunomodulazione per poter comprendere meglio l'impatto degli interventi sull'outcome anche di nuove terapie.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 16 - Disturbi della sintesi della Prolina: caratterizzazione clinica e strumentale della Leucoencefalopatia correlata a PYCR2**

**Ylenia Vaia**<sup>1</sup>, Eleonora Mura<sup>1</sup>, Fabio Bruschi<sup>1</sup>, Eleonora Bonaventura<sup>1</sup>, Maria Iascone<sup>2</sup>, Sara Gabbiadini<sup>3</sup>, Filippo Arrigoni<sup>4</sup>, Cecilia Parazzini<sup>4</sup>, Davide Tonduti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro C.O.A.L.A., Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, <sup>2</sup> Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia, <sup>3</sup> Unità di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia, <sup>4</sup> Unità di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, Milano, Italia, <sup>5</sup> S.C. Neuropsichiatria Infantile e dell’Adolescenza, Ospedale Filippo del Ponte, Varese, Italia

---

**Introduzione:** Il gene *PYCR2* codifica per la Pirrolina-5-Carbossilato Reduttasi 2, un enzima mitocondriale cruciale per la biosintesi della prolina. Catalizza la conversione della pirrolina-5-carbossilato (P5C) in L-prolina tramite l’ossidazione di NADH, segnando l’ultimo passaggio di questa via metabolica. Varianti patogenetiche in *PYCR2* sono state descritte per la prima volta nel 2015, con fenotipo caratterizzato da microcefalia postnatale, ipomielinizzazione e atrofia cerebrale. La malattia è stata classificata tra le leucodistrofie ipomielinizzanti, identificata dall’acronimo di HLD10. Da allora sono stati identificati circa 30 pazienti, ampliando lo spettro fenotipico della malattia. Riportiamo e discutiamo due casi di leucoencefalopatia correlata a *PYCR2* con caratteristiche cliniche e profili genetici peculiari.

**Metodi:** Abbiamo raccolto sistematicamente i dati clinici riguardanti gravidanza, parto, età e sintomi all’esordio, sviluppo psicomotorio e diagnosi molecolare, complicanze della malattia, evoluzione della sintomatologia neurologica ed eventuale insorgenza di crisi epilettiche, nonché eseguito e riportato approfondimenti di tipo neurofisiologico e neuroradiologico.

**Risultati:** Nonostante l’eterogeneità osservata, sono state identificate manifestazioni cliniche comuni, tra cui ritardo dello sviluppo, difficoltà di alimentazione, scarso accrescimento staturo-ponderale e microcefalia. Sebbene non siano state osservate crisi cliniche nel corso degli anni, in entrambi i pazienti analizzati l’elettroencefalogramma (EEG) ha mostrato un progressivo deterioramento dell’organizzazione dell’attività cerebrale e anomalie epilettiche ad incidenza in progressiva. I risultati neuroradiologici hanno rivelato una mielinizzazione inappropriata per età, ma in lento miglioramento nel corso del tempo, progressiva atrofia cerebrale e assottigliamento del corpo calloso.

**Conclusioni:** La patogenesi della leucoencefalopatia correlata a *PYCR2* rimane solo parzialmente chiarita. Nei pazienti analizzati, i dati clinici e strumentali, come il progressivo impoverimento dell’EEG e la precoce comparsa di atrofia cerebrale, suggeriscono che non si tratti di una leucodistrofia ipomielinizzante, quanto piuttosto di una condizione dovuta ad un coinvolgimento neuronale primario condizionante un deficit mielinico secondario. Questo studio amplia le conoscenze sulla leucoencefalopatia correlata a *PYCR2*, utile per migliorare l’accuratezza diagnostica e pianificare interventi terapeutici.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 40 - Gravidanza gemellare in una paziente con citrullinemia tipo 1**

**Roberta Pretese**<sup>1</sup>, Cristina Bonfanti<sup>1</sup>, Viola Crescitelli<sup>1</sup>, Silvia Barzagli<sup>1</sup>, Mara Botti<sup>2</sup>, Rossella Parini<sup>2</sup>, Serena Gasperini<sup>1</sup>, Martha Faraguna<sup>3</sup>, Benedetta Calcaterra<sup>3</sup>

<sup>1</sup> UOS Malattie Metaboliche Ereditarie, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>2</sup> SSD Malattie Rare, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>3</sup> Università degli Studi Milano Bicocca

---

**Background:** descriviamo il caso di una gravidanza gemellare in una donna secondipara di 25 anni affetta da citrullinemia tipo 1 con bassa statura (140 cm). La sua terapia abituale prevede supplementazione con bioarginina e dieta ipoproteica (20 g proteine naturali, 0.5 g/kg); non assume terapia anticoncezionale. **Caso clinico:** la paziente ha presentato uno scompenso metabolico alla 10° settimana gestazionale (ammonio 289 µmol/l, glutammina 909 µmol/l) dovuto allo sviluppo di tireotossicosi (TSH<0.005 µUI/ml, FT4 39.8 pg/ml) ed alla comparsa di iperemesi gravidica con conseguente riduzione dell’apporto calorico. E’ stata iniziato tempestivamente un trattamento secondo il protocollo d’emergenza con dieta aproteica ed infusione continua EV di glucosio al 10% (4.6 mg/kg/min), lipidi (1.3 g/kg), arginina cloridrato. E’ stato somministrato un solo bolo di sodio benzoato. Iniziata terapia con Tapazole e beta bloccante. Si è assistito in circa 6 h ad una normalizzazione dei valori degli aminoacidi plasmatici e dell’ammoniemia, nonchè il ripristino di una condizione di eutiroidismo per cui la paziente è stata dimessa. Nel corso della gravidanza, grazie ad una stretta supervisione della dieta e della terapia, non si sono verificati ulteriori episodi di scompenso

metabolico. L'apporto calorico e le proteine naturali sono state gradualmente aumentate durante la gravidanza fino a 28 g/die (0.6g/kg). A causa di modificazioni del sistema di chiusura la paziente è andata incontro a travaglio prematuro e i bambini sono nati alla 25° settimana gestazionale da parto vaginale (peso alla nascita di 860 g e 770 g); per tutte le fasi del travaglio e del parto è stata mantenuta una infusione EV di glucosio al 10% e non si è verificato un rialzo dell'ammonio. Durante il delicato periodo del puerperio, per evitare scompensi metabolici e per favorire la produzione di latte materno, è stata proseguita una dieta ad alto apporto calorico con stretto monitoraggio dell'ammoniemia e degli aminoacidi plasmatici. **Conclusioni:** Dato che la gravidanza può scatenare uno scompenso metabolico nelle pazienti affette da UCD, questa deve essere attentamente pianificata e gestita da un team multidisciplinare esperto. Fondamentale discutere durante l'adolescenza dell'importanza dell'avvio di una terapia contraccettiva.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 41 - Efficacia a lungo termine del trattamento con velmanase alfa in pazienti con alfa-mannosidosi: dati raccolti da due studi di estensione (fino a 12 anni di terapia).**

Nathalie Guffon<sup>1</sup>, Line Borgwardt<sup>2</sup>, Anna Tylki-Szymańska<sup>4</sup>, **Francesca Donà**<sup>5</sup>, Joseph Amer<sup>5</sup>, Henriët Nienhuis<sup>5</sup>, Caterina Maugeri<sup>5</sup>, Allan Lund<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro di Riferimento delle Malattie Ereditarie del Metabolismo, Hôpital Femme Mère Enfant, Lione, Francia, <sup>2</sup> Centro per le Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento di Pediatria e Genetica Clinica, Ospedale Universitario di Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Danimarca, <sup>3</sup> Centro di Medicina Genomica, Ospedale Universitario di Copenhagen, Copenhagen, Danimarca, <sup>4</sup> Dipartimento di Pediatria, Nutrizione e Malattie Metaboliche, The Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Varsavia, Polonia, <sup>5</sup> Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italia

---

**Introduzione:** La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con velmanase alfa (VA) nei pazienti affetti da alfa-mannosidosi mostra risultati promettenti in termini di efficacia e sicurezza, tuttavia gli effetti a lungo termine non sono ben caratterizzati. **Metodi:** L'analisi ha valutato l'efficacia a lungo termine di VA in pazienti inclusi negli studi rhLAMAN-07 (N=13; NCT01908712) e rhLAMAN-09 (N=8; NCT01908725). Questi studi multicentrici, in aperto, di fase IIIb hanno incluso 16 pazienti che avevano completato gli studi di fase I-III di rhLAMAN-02/-03/-04/-05/-08 e 5 pazienti naïve, che hanno ricevuto 1 mg/kg di VA una volta alla settimana. Gli endpoint includevano le variazioni degli oligosaccaridi sierici, del test del cammino di 6 minuti (6MWT), del test di salita delle scale di 3 minuti (3MSCT), della funzione polmonare (capacità vitale forzata-FVC) e dei livelli sierici di IgG rispetto al basale (prima della prima dose ricevuta in qualsiasi studio). **Risultati:** La coorte raggruppata (N=21) comprendeva 13 (61,9%) pazienti di sesso maschile e 8 (38,1%) di sesso femminile, suddivisi per età al basale del trattamento in sottogruppi pediatrici (n=14, range 4-15 anni) e adulti (n=7, 18-36 anni). All'ultimo osservazione comune (Last Common Observation-LCO) dopo 9,5-9,9 anni di trattamento, la concentrazione media di oligosaccaridi nel siero è diminuita in entrambi i sottogruppi (variazione percentuale nei pazienti pediatrici [n=7]: -67,8±23,4%; adulti [n=3]: -62,7±4,3%). La distanza percorsa è aumentata sul 6MWT nei pazienti pediatrici [n=5], mentre è diminuita negli adulti [n=3] (10,8±16,8% vs. -22,1±23,4%; LCO: 9-11 anni). Analogamente, i pazienti pediatrici hanno ottenuto risultati migliori sul 3MSCT a LCO dopo 9-11 anni ([n=5]: -1,7±11,8% di variazione) rispetto agli adulti ([n=3]: -13,2±8,9%). Le variazioni percentuali previste di FVC erano simili in entrambi i sottogruppi per 5-7 anni, per poi divergere (pazienti pediatrici [n=5]: 4,9±27,2%; adulti [n=3]: -5,6±27,9%; LCO: 9-11 anni). Nei pazienti precedentemente naïve al trattamento, i livelli di IgG sono aumentati dal trattamento iniziale fino alla LCO a 0,5-1 anno (pazienti pediatrici [n=3]: 49,3±18,4%; adulti [n=1]: 47,7%). I pazienti con un follow-up più breve hanno mostrato risultati simili. **Conclusioni:** I risultati a lungo termine, fino a 12 anni, evidenziano i continui benefici in termini di efficacia del trattamento con VA per i pazienti pediatrici e adulti affetti da alfa-mannosidosi.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 42 - Alpha-mannosidosi: studio internazionale sui caregiver e pazienti - Variazioni nella mobilità, dolore o disagio, e auto-cura dei pazienti nel tempo**

Nathalie Guffon<sup>1</sup>, Christina Lampe<sup>2</sup>, Nicole M. Muschol<sup>3</sup>, **Francesca Donà**<sup>4</sup>, Heather Morgan<sup>5</sup>, Monica Lopez-Rodriguez<sup>6</sup>,

<sup>1</sup> Centro di Riferimento per le Malattie Metaboliche ereditarie, Lione, Francia, <sup>2</sup> Centro per le malattie Rare, Ospedale Universitario di Giessen, Germania, <sup>3</sup> Centro medico Universitario di Hamburg-Eppendorf, Amburgo, Germania, <sup>4</sup> Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italia, <sup>5</sup> Chiesi US, Boston, MA, USA, <sup>6</sup> Ospedale Universitario Ramón y Cajal, Madrid, IRYCIS, Madrid, Spagna, <sup>7</sup> Istituto Fernandes Figueira /Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasile, <sup>8</sup> Disordini Metabolici Ereditari dell'adulto, Salford Royal Organisation, Northern Care Alliance NHS Foundation Trust, Salford, Regno Unito

**Introduzione-** L'alpha-mannosidosi è una rara e progressiva malattia da accumulo lisosomiale ereditaria. In assenza di cure mediche standard e monitoraggio, vi è una comprensione insufficiente della progressione della malattia nel tempo. Questo studio si è proposto di valutare l'evoluzione dell'alpha-mannosidosi e il suo impatto sulla capacità funzionale e sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti tramite un sondaggio internazionale condotto su caregiver e pazienti. **Metodi-** il sondaggio online è stato distribuito da clinici e organizzazioni pazienti a pazienti adulti/caregiver di pazienti  $\geq 10$  anni (Nov22–Feb23). Includeva Scale Analogiche Visuali (VAS), domande a risposta multipla e domande a risposta aperta. I punteggi VAS sono stati registrati per i momenti temporali di 5 anni fa e attuali. Riportiamo un sottoinsieme di dati funzionali e di QoL: mobilità (abilità di camminare/muoversi), dolore/disagio e capacità di auto-gestirsi. **Risultati-** sono state ricevute 51 risposte da 18 paesi. L'età mediana dei pazienti era di 22,3 anni (intervallo 10,3–45,7). Il campione includeva pazienti trattati con terapia enzimatica sostitutiva velmanase alfa (ERT; n=26; mediana 5,3 anni di trattamento), quelli che avevano ricevuto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT; n=7; mediana 10,4 anni dal trapianto) e pazienti non trattati (NT; n=18). In 5 anni, i punteggi VAS per la mobilità hanno mostrato un minore deterioramento nei pazienti ERT ( $0,7 \pm 1,2$ , n=26) e HSCT ( $0,1 \pm 1,9$ , n=7) rispetto ai NT ( $1,8 \pm 2,0$ , n=18). Per i pazienti ERT, i punteggi VAS sono migliorati per il dolore ( $-0,2 \pm 2,0$ , n=24) e l'auto-cura ( $-0,3 \pm 1,5$ , n=23). I punteggi dei pazienti HSCT sono peggiorati per il dolore ( $0,9 \pm 1,2$ , n=7) e migliorati per l'auto-cura ( $-1,0 \pm 1,8$ , n=7). I punteggi per i NT sono peggiorati per il dolore ( $1,0 \pm 2,7$ , n=16) e l'auto-cura ( $0,6 \pm 0,9$ , n=16). Il dolore alle gambe è stato riportato da  $>40\%$  (21/51) dei pazienti. **Conclusioni-** I pazienti in trattamento con ERT e quelli che avevano ricevuto HSCT hanno mostrato una minore progressione della malattia nella mobilità rispetto ai NT. Anche se il bias di richiamo deve essere considerato, questo set di dati riportato da pazienti/caregiver potrebbe dare informazioni circa il corso naturale della malattia e la sua caratterizzazione per riconoscere meglio le esigenze dei caregiver e dei pazienti e il percorso di cura più appropriato.

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 43 - Un approccio di consenso Delphi al monitoraggio e al coordinamento integrato delle cure dei pazienti con alfa-mannosidosi**

Nicole Muschol<sup>1</sup>, Barbara Burton<sup>2</sup>, Can Ficicioglu<sup>3</sup>, Martin Magner<sup>4</sup>, Mercedes Gil-Campos<sup>5</sup>, Monica A. Rodriguez-Lopez<sup>6</sup>, Parul Jayakar<sup>7</sup>, Allan M Lund<sup>8</sup>, Galit Tal<sup>9</sup>, Jose Elias Garcia-Ortiz<sup>11</sup>, Karolina M Stepien<sup>12</sup>, Carolyn Ellaway<sup>13</sup>, Walla Al-Hertani<sup>14</sup>, Roberto Giugliani<sup>15</sup>, Sara S. Cathey<sup>16</sup>, Julia B. Hennermann<sup>17</sup>, Christina Lampe<sup>18</sup>, Markey McNutt<sup>19</sup>, Florian B. Lagler<sup>20</sup>, **Maurizio Scarpa**<sup>21</sup>, V. Reid Sutton<sup>22</sup>, Nathalie Guffon<sup>23</sup>

<sup>1</sup> Centro Internazionale per i disordini lisosomiali (ICLD), Centro Medico Universitario di Hamburg-Eppendorf, Amburgo, Germania, <sup>2</sup> Northwestern University and Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital di Chicago, Chicago, IL, USA, <sup>3</sup> Children's Hospital di Philadelphia, Philadelphia, PA, USA, <sup>4</sup> Dipartimento di Pediatria e Disordini Ereditari del Metabolismo, Prima Facoltà di Medicina, Charles University, General University Hospital, Praga, Repubblica Ceca, <sup>5</sup> Ospedale Universitario Reina Sofia, Istituto di Ricerca Biomedica Maimonides di Cordoba (IMIBIC), Università di Cordoba, Network Spagnolo per la Ricerca di eccellenza sull'obesità (CIBEROBN), Córdoba, Spagna, <sup>6</sup> Ospedale Universitario Ramón Y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spagna, <sup>7</sup> Nicklaus Children's Hospital, Miami, FL, USA, <sup>8</sup> Centro per le Malattie Metaboliche Ereditarie, Ospedale Universitario di Copenhagen, Rigshospitalet, e Dipartimento di Clinica Medica, Università di Copenhagen, Copenhagen, Danimarca, <sup>9</sup> Clinica del Metabolismo e Dipartimento di Pediatria "B", Ruth Rappaport Children's Hospital, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israele, <sup>10</sup> Facoltà di Medicina di Rappaport, Istituto di Tecnologia Technion-Israel, Haifa, Israele, <sup>11</sup> Divisione di Genetica, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) del Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Messico, <sup>12</sup> Malattie Metaboliche dell'Adulto, Northern Care Alliance National Health Service (NHS) Foundation Trust, Salford Royal Organization, Salford, UK, <sup>13</sup> Sydney Children's Hospital Network, Sydney, Australia, <sup>14</sup>

Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA,<sup>15</sup> Università Federale del Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Istituto Nazionale di Genetica Medica delle Popolazioni (INAGEMP), Diagnósticos da América S.A. (DASA) e Centro per il trattamento e la formazione sulle Malattie Rare (CASA DOS RAROS), Porto Alegre, Brasi,<sup>16</sup> Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC, USA,<sup>17</sup> Villa Metabolica, Centro Medico Universitario di Mainz, Mainz, Germania,<sup>18</sup> Centro di Medicina Pediatrica e dell'adolescenza, Giessen University Hospital, Giessen, Germania,<sup>19</sup> The Università del Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA,<sup>20</sup> Istituto delle malattie Metaboliche Ereditarie e Dipartimento di Pediatria, Paracelsus Medical University, Salisburgo, Austria,<sup>21</sup> Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine, Italia,<sup>22</sup> Baylor College of Medicine & Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA,<sup>23</sup> Centro di Riferimento delle Malattie Metaboliche Ereditarie (CERLYMM), Ospedale Civile di Lione (HCL), Lione, Francia

---

Introduzione-L'attuale letteratura manca di un consenso sulle valutazioni iniziali e sul follow-up di routine dei pazienti con alfa-mannosidosi. Questo gruppo Delphi mirava a generare e convalidare raccomandazioni sulle migliori pratiche per la valutazione iniziale dei pazienti di nuova diagnosi, le cure di follow-up di routine e il coordinamento delle cure integrate dei pazienti con alfa-mannosidosi. Metodo-È stato utilizzato un metodo Delphi modificato, che prevedeva tre cicli di sondaggi online. Un amministratore indipendente e due co-presidenti medici (senza diritto di voto) hanno progettato e gestito i sondaggi, la raccolta di dati anonimi e l'analisi. I co-presidenti hanno invitato a partecipare un panel multidisciplinare di 20 medici da 13 paesi, con esperienza nella gestione dei pazienti con alfa-mannosidosi. Nel primo sondaggio, i relatori hanno fornito risposte a testo libero a 57 domande, successivamente utilizzate per sviluppare 11 domande di classificazione e 44 dichiarazioni di consenso per il voto nella fase 2. Nella fase 3, i relatori hanno votato di nuovo per convalidare 60 dichiarazioni di consenso, la maggior parte delle quali sono state sviluppate o perfezionate sulla base del feedback dei relatori e dei co-presidenti della fase precedente. Un punteggio  $\geq 3$  o  $\geq 4$  su una scala Likert a 5 punti è stato utilizzato per indicare rispettivamente importanza o accordo. Il consenso è stato definito a priori come  $\geq 75\%$  d'accordo con il  $\geq 75\%$  dei votanti. Risultati-Quarantatré delle 44 e 60 delle 60 affermazioni nelle fasi 2 e 3, rispettivamente, hanno raggiunto il consenso. Il tasso di risposta del panel è stato compreso tra il 95% e il 100% in tutte e tre le fasi. Questo è il primo processo Delphi che incorpora l'esperienza clinica dei relatori per sviluppare raccomandazioni che affrontano i test genetici, cosa monitorare e con quale frequenza valutare i sistemi corporei interessati, le misure biochimiche e le valutazioni relative al trattamento per i pazienti con alfa-mannosidosi. La metodologia Delphi aggiunge forza e credibilità a queste raccomandazioni. Il consenso degli esperti sottolinea l'importanza di un approccio terapeutico multidisciplinare per la gestione dei pazienti con alfa-mannosidosi. Conclusioni-Questo studio Delphi fornisce raccomandazioni di best practice applicabili a livello internazionale per il monitoraggio dei pazienti con alfa-mannosidosi che mirano a migliorare l'assistenza ai pazienti e la qualità della vita.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 44 - ESITI REAL-WORLD NELLA MALATTIA DI FABRY IN CENTRI DI ECCELLENZA ITALIANI: LO STUDIO GROUND**

Antonio Pisani<sup>1</sup>, Iacopo Olivotto<sup>2</sup>, Renzo Mignani<sup>3</sup>, Federico Umberto Pieruzzi<sup>4</sup>, Bruno Tuttolomondo<sup>5</sup>, **Daide Noto**<sup>6</sup>, Maurizio Pieroni<sup>7</sup>, Elena Verrecchia<sup>8</sup>, Eleonora Ingrassia<sup>9</sup>, Annarita Armaroli<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Sanità pubblica, Università Federico II, Napoli, Italia., <sup>2</sup> Ospedale Meyer e Unità Operativa di Cardiomiopatia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia, <sup>3</sup> Unità Operativa di Nefrologia, Azienda Ospedaliero universitaria S. Orsola, Bologna Italia, <sup>4</sup> Unità Operativa di Nefrologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia e Scuola di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca, Milano, Italia., <sup>5</sup> Dipartimento di Promozione della salute, Salute materno-infantile, Medicina Interna e Specialità Mediche, Medicina Clinica e Molecolare, Università di Palermo, Palermo, Italia. , <sup>6</sup> Dipartimento di Promozione della salute, Salute materno-infantile, Medicina Interna e Specialità Mediche, Medicina Clinica e Molecolare "G. D. Alessandro" (PROMISE), Università di Palermo, Palermo, Italia., <sup>7</sup> Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale S. Donato, Arezzo, Italia, <sup>8</sup> Dipartimento di Scienze Ortopediche e Geriatriche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia., <sup>9</sup> Dipartimento Affari Medici, Chiesi Italia S.p.A., Parma, Italia.

---

Introduzione-La malattia di Fabry (FD) è una malattia da accumulo lisosomiale causata da mutazioni dell' $\alpha$ -galattosidasi, caratterizzata da complicanze renali, cardiache e del sistema nervoso centrale. Una migliore comprensione del percorso del paziente, insieme all'impatto delle caratteristiche del paziente e dei trattamenti

sulla prognosi, sono importanti per i medici coinvolti nella gestione della malattia. **Metodi**-The Global burden and treatment trajectories in Italian patients with Fabry disease: a retrospective longitudinal and cross-sectional study –GROUND ha valutato l'occorrenza di eventi gravi/fatali (eventi renali, cardiaci, cerebrali, morte) in una coorte di pazienti italiani con FD con almeno 3 anni di follow-up o insorgenza precoce di esiti gravi/fatali. Sono stati inoltre descritti la progressione della malattia mediante FABry STabilization indEX (FASTEX), il tempo alla diagnosi e le traiettorie del trattamento. **Risultati**-Un totale di 199 pazienti (73 maschi, 169 classici) sono stati arruolati in 8 centri. Il tempo mediano dal primo sintomo alla diagnosi è stato di 60,3 mesi [IC 95% 38,8-89,7], con una mediana di 0,64 anni (0-19,29) dalla diagnosi all'inizio del trattamento. Complessivamente l'82% dei pazienti è stato trattato con 1 terapia specifica per FD, il 24% ha cambiato almeno un trattamento, il 5% ha interrotto. Un totale di 85 eventi gravi/fatali si è verificato nel 31,7% dei pazienti: il 7,5% (n=15 tutti trattati) ha manifestato un evento renale; il 20,6% ha avuto un evento cardiaco (n=41, 38/41 trattati); L'11,1% (n=22, tutti trattati tranne 1) ha avuto un evento cerebrale; eventi fatali si sono verificati in 7 pazienti (1 non trattato). L'88,9% dei pazienti ha riportato almeno un evento clinicamente significativo: il rilevamento/peggioramento dell'ipertrofia ventricolare sinistra è stato il più comune (41,2%). Le slope dell'eGFR negli ultimi 1-3 anni sono state -2,07 ( $\pm$ 1,38) e -0,76 ( $\pm$ 1,75) rispettivamente nei maschi e nelle femmine classici. Il 31,1% dei pazienti erano instabili al FASTEX. **Conclusioni**-In questa coorte italiana di FD nel mondo reale, i pazienti sono stati trattati tempestivamente dopo la diagnosi, quando ritenuto necessario. Tuttavia, eventi clinici gravi si sono verificati in circa il 30% dei pazienti, principalmente trattati, rivelando alcuni bisogni non soddisfatti ancora da affrontare, nonché la possibilità di un potenziale beneficio di nuove opzioni terapeutiche.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 46 - Biomarcatori metabolici liquorali nelle epilessie ad esordio pediatrico: uno studio retrospettivo di coorte su 123 pazienti**

**MARIO MASTRANGELO**<sup>1</sup>, Giacomina Ricciardi<sup>2</sup>, Rossella Bove<sup>2</sup>, Filippo Manti<sup>2</sup>, Claudia Carducci<sup>3</sup>, Francesco Pisani<sup>2</sup>, Vincenzo Leuzzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche-Sapienza- Università di Roma, <sup>2</sup> Dipartimento di Neuroscienze Umane-Sapienza-Università di Roma, <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale

---

**Razionale e Obiettivi.** Identificazione dei principali patterns metabolici liquorali dei pazienti con epilessia ad esordio infantile.

**Metodi.** Effettuata analisi retrospettiva dei livelli liquorali degli aminoacidi, delle ammine biogene, delle pterine e dei folati liquorali in rapporto alle caratteristiche demografiche ed ai fenotipi dei pazienti con diagnosi di epilessia afferenti al nostro Centro sottoposti a puntura lombare nel periodo 2009-2022.

**Risultati.** Analizzati i dati di 123 pazienti (67 maschi/56 femmine; età media 13,53 $\pm$ 5,59 anni) con età media all'esordio delle crisi di 2.19 $\pm$  0.41 anni e di 4.54 $\pm$ 3.65 anni alla puntura lombare. Frequenza delle crisi elevata in 86 pazienti (episodi di stati di male in 15, farmacoresistenza in 69). Concomitante disturbo del neurosviluppo in 101 pazienti. Profili liquorali indicativi per specifiche patologie metaboliche solo in 2 pazienti con deficit di DHPG. Riduzioni secondarie di acido omovanillico osservate in 6 bambini (1 con SCN2A-DEE, 1 con CLN2 e 4 con eziologia indefinita). Livelli aumentati di MHPG e di 3 OMD rilevati, rispettivamente, nel 37.39% del campione e nel 70% dei pazienti dei pazienti sotto i 3 anni. 67 pazienti presentavano alterati livelli di bipterina e/o neopterina. Incrementati livelli di acido glutammico e taurina registrati, rispettivamente, in 61 e 54 pazienti. Un deficit cerebrale di folati è stato accertato nel 16.6% dei casi mentre un aumento aspecifico del 5-MTHF si è registrato nel 27.7% dei casi.

Bassi livelli di HVA sono stati riscontrati più frequentemente in pazienti con crisi focali motorie (p=0.033) e in pazienti con disturbi del movimento concomitanti (p=0.032). Sono stati anche rilevati livelli significativamente più bassi di glutamina nei pazienti con farmacoresistenza (p=0.038), di acido aspartico (p=0.003), glicina (p=0.026), e leucina (p=0.006) e alti livelli di serina in pazienti con storia di status epilepticus (p=0.025).

Conclusioni Alterazioni del profilo metabolico liquorale si possono riscontrare in una discreta quota di pazienti con epilessia ad esordio pediatrico. L'acido omovanillico ed alcuni aminoacidi quali l'acido aspartico, la glutamina, la glicina, la leucina e la serina possono essere utili biomarcatori di severità clinica e outcome.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 47 - Real-world evidence sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio nelle glicogenosi epatiche da parte di professionisti sanitari e famiglie: uno studio internazionale**

Alessandro Rossi<sup>1</sup>, Ruben J. Overduin<sup>2</sup>, CGM GSD Collaboration Group<sup>3</sup>, Sarah H Grunert<sup>4</sup>, Terry G. J. Derks<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli studi di Napoli "Federico II", <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Sezione di Malattie Metaboliche, Centro Medico Universitario di Groningen, Università di Groningen, Groningen, Paesi Bassi, <sup>3</sup> Affiliazioni varie, <sup>4</sup> Dipartimento di Pediatria, Adolescentologia e Neonatologia, Centro Medico Universitario di Friburgo, Università di Friburgo, Germania

---

**Introduzione/Background.** Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) è uno strumento sempre più utilizzato nei pazienti con glicogenosi epatiche (GSD), fornendo informazioni aggiuntive rispetto alla tradizionale valutazione della glicemia capillare. Obiettivi di questo studio internazionale sono stati esaminare l'attuale uso del CGM nei pazienti con GSD nei diversi centri clinici e raccogliere dati su esperienze e modalità di impiego del CGM da parte di professionisti sanitari (HCPs), pazienti e caregivers.

**Metodi.** Sono state elaborate due survey (SurveyMonkey®), una per HCPs ed una per i pazienti/caregivers, condivise telematicamente con invitati europei ed extra-europei. Con le survey sono stati raccolti, mediante specifiche domande/affermazioni (49 e 34, rispettivamente), dati demografici ed epidemiologici, informazioni circa l'attuale impiego del CGM ed opinioni circa l'uso ottimale del CGM nelle GSD (es. target range). I dati sono stati analizzati mediante statistica descrittiva ed espressi mediante percentuali e mediane (e range). Per determinate affermazioni è stato chiesto ai partecipanti di indicare il proprio grado di accordo su scala Likert (5-punti); in questo caso il livello di consenso è stato fissato al 75%.

**Risultati.** 115 HCPs (tra cui 88 medici e 26 dietisti) da 28 Paesi (di cui 11 extraeuropei) hanno risposto, avendo in cura circa 3832 pazienti con GSD. 148 pazienti/caregiver da 21 Paesi (di cui 8 extraeuropei) hanno risposto, rappresentando GSD 0 (n=3), GSD Ia (n=50), GSD Ib (n=56), GSD III (n=14), GSD IV (n=1), GSD VI (n=2), GSD IX (n=18), e altri (n=7). Il CGM viene usato in modo continuo (96/146; 65.8%) o intermittente (30/146; 20.6%). L'età mediana alla quale si valuta di iniziare l'uso del CGM è di 6 mesi per gli HCPs e 2 mesi per i pazienti/caregivers. Su 16 affermazioni esiste consenso all'interno di ciascuno dei 2 gruppi. Consenso tra i due 2 gruppi esiste su 12 affermazioni, tra cui "i pazienti con GSD dovrebbero usare il CGM come standard of care".

**Discussione.** Attualmente l'impiego del CGM nelle GSD è al di fuori dell'uso registrato, generando criticità di natura economica ed amministrativa. Tuttavia, il CGM viene considerato importante sia per gli HCPs sia per le famiglie di pazienti con GSD per il monitoraggio dell'andamento del glucosio e del trattamento. Questo studio rappresenta il primo passo per l'elaborazione di raccomandazioni internazionali sull'uso del CGM nelle GSD nella pratica clinica e nei trial clinici.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 48 - Disordini del metabolismo dei fosfolipidi: un caso peculiare di presentazione neuroradiologica della distrofia neuroassonale infantile (INAD)** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Fabio Bruschi<sup>1</sup>, Ylenia Vaia<sup>1</sup>, Eleonora Bonaventura<sup>1</sup>, Celeste Panteghini<sup>2</sup>, Cecilia Parazzini<sup>3</sup>, Davide Tonduti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro COALA (Centro Ospedaliero per l'Assistenza e la cura delle Leucodistrofie e delle condizioni Associate), UO Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi - Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano,

**Introduzione.** La distrofia neuroassonale infantile (INAD) è una rara malattia neurodegenerativa autosomica recessiva, caratterizzata da regressione psicomotoria, ipotonia assiale, atassia cerebellare, segni piramidali, atrofia ottica progressiva. Si associano neuropatia periferica, epilessia, segni bulbari. Appartiene alle condizioni neurodegenerative con accumulo cerebrale di ferro (NBIA) ed è causata da mutazioni nel gene *PLA2G6*, codificante la fosfolipasi A2, enzima che catalizza l'idrolisi dei glicerofosfolipidi, fondamentale per l'omeostasi delle membrane cellulari. La risonanza magnetica (RM) dell'encefalo mostra inizialmente atrofia cerebellare progressiva e ipertrofia della clava, cui nel tempo si associa accumulo di ferro nel globo pallido e/o nella substantia nigra. Sono scarsi i dati disponibili relativamente a studi di diffusione.

**Materiali e metodi.** Sono stati raccolti dati anamnestici, clinici e genetici della paziente. I dati neuroradiologici sono stati ottenuti tramite RM encefalo 3T (sequenze 3D-FFE-T1, TSE-T2, FLAIR, SWI e DWI).

**Risultati.** La paziente ha presentato esordio intorno ai 14 mesi con stagnazione dello sviluppo psicomotorio, segni piramidali agli arti inferiori e anomalie oculomotorie. La RM encefalo eseguita all'età di 18 mesi mostra atrofia cerebellare, ipertrofia della clava e tenue ipointensità dei globi pallidi. Si osserva inoltre aspetto rigonfio del neostriato e dell'ipotalamo anteriore con lieve iperintensità T2/FLAIR ed evidente riduzione del coefficiente di diffusione (ADC). L'analisi molecolare del gene *PLA2G6* ha evidenziato una delezione di 10bp in omozigosi nell'esone 16 (c.2210\_2219delATCCAGACGG), che provoca uno STOP prematuro della proteina (p.Asp737fs\*21) confermando il sospetto di INAD.

**Discussione.** La paziente descritta presenta caratteristiche cliniche tipiche per INAD. L'atrofia cerebellare e l'ipertrofia della clava si confermano elementi fortemente suggestivi per la diagnosi, come l'ipointensità della porzione anteriore dei pallidi nella sequenza SWI, indice di iniziali depositi ferrosi. Abbiamo riportato inoltre i reperti delle sequenze di diffusione, ad oggi poco descritti in letteratura. Nel nostro caso erano evidenti reperti suggestivi per edema citotossico in fase attiva coinvolgente nuclei caudati, putamen e ipotalamo. Il follow-up strumentale chiarirà se queste alterazioni siano solo transitorie o esitino in lesioni croniche, benché sappiamo non costituiscono un elemento comunemente osservato.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 51 - Alterato metabolismo della dopamina e risposta al trattamento con levodopa/carbidopa nel deficit del trasportatore cerebrale di ormoni tiroidei MCT8**

**Fabio Bruschi**<sup>1</sup>, Ylenia Vaia<sup>1</sup>, Eleonora Bonaventura<sup>1</sup>, Clara Eleonora Antonello<sup>1</sup>, Marco Spada<sup>2</sup>, Francesco Porta<sup>2</sup>, Cristina Marinaccio<sup>5</sup>, Claudia Carducci<sup>3</sup>, Thomas Opladen<sup>4</sup>, Davide Tonduti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro COALA (Centro Ospedaliero per l'Assistenza e la cura delle Leucodistrofie e delle condizioni Associate), UO Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi" - Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria e Specialità Pediatriche, A.O.U. Città della Salute e della Scienza Torino, Presidio OIRM, Italia, <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma, Italia, <sup>4</sup> Medical Faculty Heidelberg, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, Department I, Division of Pediatric Neurology and Metabolic Medicine, Heidelberg University, Heidelberg, Germany, <sup>5</sup> SSD Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria e Specialità Pediatriche, A.O.U. Città della Salute e della Scienza Torino, Presidio OIRM, Italia

---

**Introduzione.** La leucoencefalopatia correlata a deficit di trasportatore cerebrale degli ormoni tiroidei MCT8 (sindrome di Allan-Herndon-Dudley, AHDS) è una rara condizione neurologica causata da ridotta funzionalità del trasportatore a livello della barriera ematoencefalica, determinando carenza di ormoni tiroidei nel SNC, cruciali per il normale sviluppo cerebrale e in particolare dei nuclei della base, fin dalle prime fasi di sviluppo fetale. Essa si manifesta con ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva severa,

epilessia, ipotonia, segni piramidali ed extrapiramidali, tra cui distonia, segni parkinsoniani, movimenti involontari parossistici. La clinica suggerisce un'alterazione dei circuiti dopaminergici. In questo lavoro abbiamo verificato la presenza di un'alterazione del metabolismo della dopamina in un gruppo di pazienti AHDS e la risposta alla terapia con l-dopa.

**Metodi.** Sono stati raccolti dati clinici e strumentali di questi pazienti, i quali sono stati sottoposti a rachicentesi per dosare i metaboliti dei neurotrasmettitori (NTR) liquorali. Una visita neurologica e una valutazione neuromotoria con scale standardizzate e videoregistrazione sono state effettuate prima di introdurre l-dopa e dopo averla titolata a 10mg/kg/die.

**Risultati.** Tutti i pazienti presentano severo ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva, spasticità e parkinsonismo infantile, quest'ultimo rappresentato prevalentemente da ipotonia, ipomimia, ipo-bradicinesia e scarsa partecipazione ambientale. Il dosaggio dei NTR liquorali ha mostrato ridotte concentrazioni dei metaboliti della dopamina (HVA, 5-HIAA) in 2/6, ai limiti inferiori di norma in 4/6. La somministrazione di l-dopa (5mg/kg/die) ha determinato un miglioramento di ipomimia, bradicinesia ed iporeattività con migliore partecipazione agli stimoli ambientali (contributi video) nei pazienti attualmente rivalutati.

**Conclusioni.** La fisiopatologia dei disordini del movimento nella AHDS è complessa e poco chiara. Gli ormoni tiroidei sono cruciali per la differenziazione dopaminergica delle cellule staminali neuronali. I dati clinici e biochimici, insieme alla parziale risposta alla l-dopa, confermano il coinvolgimento dei gangli della base e del sistema dopaminergico nella AHDS. Lo studio in vivo dell'integrità del sistema dopaminergico mediante 18F-DOPA PET potrebbe chiarire il processo fisiopatologico, discriminando tra un difetto pre o post-sinaptico, e guidare nell'uso di farmaci come levodopa/dopaminergici.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 53 - Terapia genica con cellule staminali ematopoietiche autologhe (“arsa-cel”) nella leucodistrofia metacromatica ad esordio precoce: effetti su abilità cognitive, linguaggio e alterazioni cerebrali**

Francesca Fumagalli<sup>1</sup>, Valeria Calbi<sup>2</sup>, **Salvatore Recupero**<sup>2</sup>, Vera Gallo<sup>2</sup>, Cristina Baldoli<sup>3</sup>, Alberto Zambon<sup>4</sup>, Fabiola De Mattia<sup>5</sup>, Elena Sophia Fratini<sup>6</sup>, Francesca Ciotti<sup>7</sup>, Maddalena Frascini<sup>7</sup>, Sara Locatelli<sup>5</sup>, Marcella Facchini<sup>5</sup>, Alessandra Clerici<sup>5</sup>, Francesco Morena<sup>8</sup>, Sabata Martino<sup>8</sup>, Sean Moro<sup>9</sup>, Nicholas D. Gollop<sup>10</sup>, Muska Yarzi<sup>10</sup>, Philippa Nutkins<sup>10</sup>, Andrew Shenker<sup>11</sup>, Jean Brooks<sup>10</sup>, Laura Campbell<sup>10</sup>, Alessandro Aiuti<sup>12</sup>

<sup>1</sup> San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET) & Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program & Neurology and Neurophysiology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, <sup>2</sup> San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET) & Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, <sup>3</sup> Neuroradiology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, <sup>4</sup> Neurology and Neurophysiology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, <sup>5</sup> San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, <sup>6</sup> Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute & Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy, <sup>7</sup> Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, <sup>8</sup> Department of Chemistry, Biology and Biotechnologies, University of Perugia, Perugia, Italy, <sup>9</sup> Orchard Therapeutics (North America), Boston, MA, USA, <sup>10</sup> Orchard Therapeutics (Europe) Limited, London, United Kingdom, <sup>11</sup> Clinical Consultant, Pennington, NJ, USA, <sup>12</sup> San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET) & Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute & Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy

---

**Introduzione:** La leucodistrofia metacromatica (MLD), una malattia lisosomiale demielinizzante causata dal deficit di arilsulfatasi A (ARSA), provoca una progressiva compromissione neurologica e mortalità precoce. In fase avanzata, i pazienti perdono le capacità motorie e cognitive e il linguaggio, con un grave impatto sulla loro qualità di vita (QoL).

**Metodi:** Atidarsagene autotemcel (arsa-cel) consiste nel trapianto di cellule CD34 autologhe trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale codificante per il gene ARSA, previo condizionamento con busulfano. In precedenza abbiamo descritto l'efficacia di arsa-cel su 37 pazienti con MLD ad esordio precoce (18 con forma tardo infantile [LI], 19 con variante giovanile precoce [EJ]). Presentiamo gli

effetti di arsa-cel sulle funzioni cognitive, il linguaggio e la risonanza magnetica cerebrale in pazienti presintomatici LI (PSLI) e EJ (PSEJ) e sintomatici precoci (ESEJ, in grado di camminare in modo indipendente e senza declino cognitivo prima del trattamento), rispetto a una coorte di storia naturale (NHx) di 43 pazienti MLD non trattati.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 6,76 anni (range 0,64-12,19). La maggior parte dei trattati con arsa-cel (30/37) mantiene all'ultimo follow-up punteggi standard di performance e linguaggio che corrispondono ad abilità cognitive e linguistiche normali o lievemente deficitarie. Al contrario, tutti i pazienti NHx sviluppano un grave deterioramento cognitivo e del linguaggio sin dalle fasi precoci di malattia. Inoltre, arsa-cel ha ridotto il rischio di perdita completa del linguaggio nei sottogruppi trattati [PSLI  $p < 0,001$ ; PSEJ  $p = 0,042$ ; ESEJ  $p = 0,032$ ] rispetto ai pazienti NHx, la maggior parte dei quali ha perso completamente le abilità linguistiche. I punteggi totali della risonanza magnetica cerebrale nei pazienti trattati con arsa-cel erano marcatamente più bassi a 5 anni dopo la terapia rispetto ai soggetti NHx di pari età [PSLI (n=8),  $p < 0,001$ ; PSEJ (n=3),  $p < 0,001$ ; ESEJ (n=3),  $p = 0,025$ ] e sono rimasti stabili nel tempo, indicando la prevenzione o il rallentamento della demielinizzazione e/o dell'atrofia cerebrale nei pazienti trattati.

Conclusioni: Con un follow-up fino a 12 anni, arsa-cel determina benefici sulla QoL, preservando le capacità cognitive e linguistiche. Tali miglioramenti sono supportati dagli effetti del trattamento sulle alterazioni tipiche della MLD osservate alla risonanza magnetica cerebrale.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 56 - Gangliosidosi GM2: espansione dello spettro fenotipico e risposta al trattamento con N-Acetil-L-Leucina**

Eleonora Bonaventura<sup>1</sup>, Barbara Scelsa<sup>2</sup>, Anna Venerando<sup>3</sup>, Cecilia Parazzini<sup>4</sup>, Giana Izzo<sup>4</sup>, Fabio Bruschi<sup>1</sup>, Ylenia Vaia<sup>1</sup>, Clara Eleonora Antonello<sup>1</sup>, Maria Iascone<sup>5</sup>, Luigina Spaccini<sup>6</sup>, Davide Tonduti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro COALA (Centro Ospedaliero per l'Assistenza e la cura delle Leucodistrofie e delle condizioni Associate), Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia - Unità Operativa di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia, <sup>2</sup> Unità Operativa di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia, <sup>3</sup> Unità di Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia, <sup>4</sup> Centro COALA (Centro Ospedaliero per l'Assistenza e la cura delle Leucodistrofie e delle condizioni Associate), Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia - Unità di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia, <sup>5</sup> Laboratorio di Genetica Molecolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia, <sup>6</sup> Centro COALA (Centro Ospedaliero per l'Assistenza e la cura delle Leucodistrofie e delle condizioni Associate), Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia - Unità di Genetica Medica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, Italia

---

**INTRODUZIONE** La gangliosidosi GM2 è una malattia da accumulo lisosomiale. Si distinguono differenti sottotipi sulla base dell'età di esordio. La maggior parte dei pazienti presenta la forma infantile, con esordio ai 6 mesi e severa compromissione neurologica fino al decesso precoce. La forma giovanile/tardo-infantile/subacuta e la forma adulta/late-onset/cronica si caratterizzano per un esordio variabile (tarda-infanzia/adolescenza) e una più lenta progressione di malattia. La forma giovanile si manifesta con atassia, deterioramento psicomotorio, spasticità, ed epilessia, mentre le manifestazioni più frequenti nella forma late-onset sono debolezza prossimale, atassia e disordini psichiatrici. Studi recenti suggeriscono che l' N-acetil-L-leucina possa determinare un beneficio, in particolare, sui segni cerebellari in pazienti affetti da GM2. **METODI-RISULTATI** Si presentano due pazienti affetti da GM2, posti in terapia con N-acetil-L-leucina. Caso 1: paziente affetto da GM2/Sandhoff-tardo-infantile, con esordio a 5 anni e lenta progressione del disturbo fino all'attuale quadro clinico: atassia, disequilibrio, segni cerebellari, disfagia e QI borderline. La RM encefalo documenta una diffusa atrofia cerebellare. A 12aa avviata terapia con N-acetil-L-leucina; dopo un mese osservati sfumati miglioramenti su equilibrio e alcuni segni cerebellari. Caso 2: paziente di 15 anni, affetta da GM2/Tay-Sachs-late-onset esordita a 6 anni con mioclono d'azione agli AASS; sfumato disturbo della relazione; QI nella norma. Il quadro clinico si è mantenuto invariato nel tempo. La RM encefalo documenta una modesta atrofia cerebellare. A 14aa avviata somministrazione di N-acetil-L-leucina senza alcun beneficio sulla sintomatologia neurologica. **CONCLUSIONI** I due casi di GM2, pur condividendo età di esordio e quadro neuroradiologico, presentano un quadro fenotipico e un decorso di

malattia differente. La sintomatologia cerebellare nel primo caso risulta sovrapponibile alle manifestazioni già descritte in associazione alla GM2-tardo-infantile. Il poliminimioclono isolato della seconda paziente costituisce invece una presentazione insolita di malattia, non documentata in letteratura. La risposta, seppure parziale, alla N-acetil-L-leucina nel primo caso conferma le osservazioni della letteratura. L'assenza di beneficio, nel secondo, conferma, invece, l'inefficacia su sintomi diversi da quelli cerebellari che sembrano essere l'unica indicazione a questo trattamento.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 60 - Survey sull'esperienza e le necessità formative del personale infermieristico sulle Malattie Metaboliche Ereditarie**

**Katia Pozzi**<sup>1</sup>, Silvia Gigante<sup>1</sup>, Alessia Cerizza<sup>1</sup>, Veronica Sisti<sup>2</sup>, Marta Canesi<sup>2</sup>, Serena Gasperini<sup>3</sup>, Roberta Pretese<sup>3</sup>

<sup>1</sup> DH pediatrico, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>2</sup> Pediatria; Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>3</sup> UOS Malattie Metaboliche Ereditarie, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

---

**Background:** La gestione dei pazienti con Malattia Metabolica Ereditarie (MME) richiede un approccio multidisciplinare. Grazie alle nuove terapie disponibili, all'incremento delle conoscenze ed alla maggiore consapevolezza delle problematiche correlate, l'aspettativa di vita di questi pazienti è notevolmente migliorata; soprattutto negli Ospedali in cui vi sono Centri di Riferimento, è sempre più frequente la presa in carico di questi pazienti in diverse Unità Operative, rendendo necessaria una preparazione specifica del personale sanitario. **Metodi:** Una survey anonima è stata inviata agli infermieri che prestano servizio presso 23 Unità Operative di Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, in cui potrebbero afferire pazienti, pediatrici e adulti, con MME; l'obiettivo è indagare l'esperienza e le necessità formative riguardo le MME del personale infermieristico. Il questionario è suddiviso in tre sezioni: dati anagrafici, esperienza clinica e necessità formative. **Risultati:** Hanno completato il questionario il 21% degli infermieri (n°104/500). L'87% ha dichiarato di aver assistito almeno un paziente affetto da MME; di questi l'82% ritiene che tale assistenza sia ad alta complessità, il 18% a media complessità, nessuno a bassa complessità. Il 12% incontra giornalmente pazienti con MME, il 45% almeno una volta a settimana o una volta al mese, il 25% almeno una volta all'anno. Assistendo un paziente con MME, gli stati d'animo percepiti più segnalati risultano essere incertezza (48 risposte) e preoccupazione (45 risposte). Il 92% degli infermieri pensa di aver necessità di maggiori informazioni sulle MME e al 92% piacerebbe ricevere più formazione su tali argomenti. Il 54% degli infermieri non ha affrontato le MME durante il corso di studio di base e il 48% non ha mai partecipato a corsi d'aggiornamento sulle MME. È emerso che in caso di necessità, oltre a chiedere aiuto a colleghi infermieri e medici, n° 53 infermieri cercherebbero informazioni in documenti e/o protocolli presenti nella struttura. Inoltre circa il 50% degli infermieri non ha mai utilizzato terapie specifiche come sodio benzoato, arginina e carnitina. **Conclusioni:** L'infermiere è parte integrante del team multidisciplinare per le MME, in quanto è coinvolto nell'assistenza in benessere ed in urgenza di questi pazienti. Vi è quindi la necessità di organizzare corsi d'aggiornamento, oltre a garantire la presenza di documentazione consultabile all'interno delle U.O.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 62 - STUDIO CLINICO DI FASE I/II DI TERAPIA GENICA EX-VIVO CON CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NELLA SINDROME DI HURLER (OTL-203): ANALISI A 4 ANNI DI FOLLOW-UP**

Giulia Consiglieri<sup>1</sup>, Francesca Tucci<sup>1</sup>, Maria Luz Uria Oficialdegui<sup>2</sup>, Francesca Fumagalli<sup>1</sup>, Maurizio De Pellegrin<sup>1</sup>, Matilde Cossutta<sup>1</sup>, Chiara Filisetti<sup>1</sup>, Chiara Camesasca<sup>1</sup>, Rossella Parini<sup>1</sup>, Mireia Del Toro<sup>2</sup>, Cristina Diaz de Hereida<sup>2</sup>, Alessandro Aiuti<sup>1</sup>, **Maria Ester Bernardo**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy, <sup>2</sup> Hospital Universitari Vall d'Hebron

---

Introduzione. Uno studio clinico di fase I/II (NCT03488394), OTL-203, su 8 pazienti affetti da sindrome di Hurler trattati con terapia genica ex-vivo (TG) ha mostrato correzione metabolica superiore ed iniziale risposta clinica rispetto ai dati pubblicati in letteratura sul trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) (Gentner et al. N Engl J Med 2021; Consiglieri et al. Sci Transl Med 2024). Riportiamo l'outcome biologico e clinico a 4 anni di follow-up dopo trattamento con OTL-203.

Metodi. Al baseline e successivi timepoints fino a 4 anni sono stati misurati: attività IDUA su sangue e liquor cerebro-spinale (LCS); livelli di glicosaminoglicani (GAG) su urine e LCS; outcome scheletrico e neurologico; opacità corneale (OC); tunnel carpale (TC). Per specifici parametri è stato effettuato confronto con dati retrospettivi di pazienti sottoposti a TCSE.

Risultati. Tutti i pazienti hanno mostrato livelli sovralfisiologici di IDUA nel sangue e conseguente normalizzazione di GAG nelle urine fino all'ultimo follow-up. Tutti hanno mostrato normale crescita, guadagno staturale medio superiore e risoluzione più precoce della rigidità articolare rispetto ai pazienti TCSE. Specifici parametri radiologici hanno evidenziato miglioramento della displasia d'anca e uno specifico score di RM ha mostrato stabilizzazione delle alterazioni neurologiche e scheletriche tipiche in tutti i pazienti fino all'ultimo follow-up. Su LCS si sono riscontrati livelli di IDUA persistentemente misurabili e riduzione dei livelli di GAG. Nei pazienti trattati con OTL-203, l'OC si è risolta in 3/8 ed è risultata di grado lieve in 5/8 all'ultimo follow-up. Dei pazienti sottoposti a TCSE, nessuno ha risolto l'OC che è risultata moderata a 5 anni da TCSE. Nessun paziente ha sviluppato TC dopo trattamento con OTL-203, mentre 7/9 dei pazienti che hanno ricevuto TCSE hanno sviluppato TC necessitante chirurgia post-TCSE (mediana 3.7 anni).

Conclusioni. Questa analisi suggerisce un effetto benefico precoce di OTL-203 sulle manifestazioni cliniche tipiche della malattia fino a 4 anni post-trattamento, ed una detossificazione su urine e LCS. Un follow-up più lungo e il confronto diretto con il TCSE consentiranno di trarre conclusioni definitive sull'impatto della TG nei pazienti Hurler. Un trial clinico randomizzato di fase III (NCT06149403) è attualmente in corso per valutare sicurezza e efficacia di OTL-203 rispetto al TCSE.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 79 - Terapie antiepilettiche nei pazienti con malattie mitocondriali: indicazioni, limiti e controindicazioni secondo il consensus elaborato dal "Gruppo internazionale di lavoro Mitocondriale" inter-ERN**

Anna Ardisson<sup>1</sup>, "Gruppo internazionale di lavoro Mitocondriale" Inter ERN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neuropsichiatria Infantile, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta, Milano, <sup>2</sup> ERN NMD, MetabERN, ERN RND, EpiCare

---

**Background:** L'epilessia è un sintomo frequente delle malattie mitocondriali (MM), colpisce fino al 40% dei pazienti. Spesso le crisi sono farmacoresistenti e rappresentano un elemento prognostico sfavorevole. La gestione terapeutica può risultare difficoltosa e limitata dalla compromissione viscerale che può associarsi in questi pazienti.

**Metodi:** obiettivo del lavoro è stato mirato a delineare linee guida e raccomandazioni sull'uso sicuro dei farmaci antiepilettici e sulla gestione delle crisi nei pazienti con MM utilizzando la metodologia Delphi. Il lavoro è stato svolto da ventiquattro esperti in medicina mitocondriale, farmacologia e gestione dell'epilessia di adulti e/o bambini provenienti da sette Paesi, membri di diverse reti di riferimento europee - note come

Mito InterERN Working Group e ai rappresentanti di due associazioni di pazienti (italiana e inglese). È stata applicata la metodologia Delphi per consentire ai partecipanti di valutare i dati disponibili in letteratura (review, casi singoli, studi su coorti), gli stessi sono stati poi discussi in 2 incontri multidisciplinari e sono state stilate linee guida sull'uso sicuro dei farmaci e sulla gestione delle crisi nell'epilessia mitocondriale.

**Risultati:** è stato riscontrato accordo sulla sicurezza di 14 dei 25 farmaci esaminati, con conseguente approvazione delle linee guida NICE per la gestione delle crisi, con alcune modifiche. Si raccomanda di evitare l'uso del valproato nelle MM associate a mutazioni POLG, del vigabatrin nei pazienti con deficit di transaminasi GABA e del topiramato nei pazienti a rischio di acidosi tubulare renale.

**Discussione/Conclusione:** il lavoro di revisione critica della letteratura e dell'esperienza di specialisti afferenti a centri di riferimento per le MM hanno permesso di stilare indicazioni, limiti e controindicazioni all'utilizzo di farmaci antiepilettici nelle MM. Si auspica che i risultati di tale lavoro migliorino la gestione delle crisi epilettiche e riducano il rischio di eventi avversi correlati al farmaco nei soggetti affetti da epilessia correlata alla MM.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 80 - Coinvolgimento osseo nel deficit di sfingomielinasi acida lisosomiale**

Annalisa Sechi<sup>1</sup>, Giulia Belinazzi<sup>2</sup>, Antonio Stefano Salcuni<sup>3</sup>, Andrea Dardis<sup>1</sup>, Andrea Bordugo<sup>1</sup>, Giovanni Brondani<sup>4</sup>, Serena Pullini<sup>5</sup>, Martina Ferro<sup>1</sup>, Fabio Vescini<sup>3</sup>, Maurizio Scarpa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, <sup>2</sup> Università degli studi di Udine, Udine, <sup>3</sup> SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, <sup>4</sup> SC Radiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Palmanova-Latisana, <sup>5</sup> SOS di Dpt di Radiologia d'Urgenza ed Emergenza, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

---

### **Background**

Il deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) è una malattia lisosomiale che porta all'accumulo di sfingomielina all'interno delle cellule del sistema reticolo endoteliale di diversi organi e tessuti causando epatosplenomegalia ed interstiziopatia polmonare come sintomi principali. Il coinvolgimento osseo è ben noto e descritto nella malattia di Gaucher (GD), mentre è poco conosciuto nell'ASMD. Scopo di questo lavoro è valutare il coinvolgimento osseo in una coorte di pazienti adulti affetti da ASMD non in terapia enzimatica sostitutiva (TES) e paragonarlo ai dati storici dei pazienti con GD non trattati.

### **Metodi**

Sono stati analizzati in modo retrospettivo i dati di pazienti adulti affetti da ASMD confermata geneticamente, prima dell'inizio della TES e paragonati ai dati sul GD non trattato presenti in letteratura. In particolare, sono stati rivisti i dati di DEXA e le risonanze magnetiche femorali.

### **Risultati**

Sono stati inclusi 8 pazienti affetti da ASMD, 3 maschi e 5 femmine, di età media pari a  $41,9 \pm 14,8$  anni. 3/8 pz presentavano bassa statura; 2/8 pz lamentavano dolore osseo.

Alla DEXA: 2 pz presentavano osteopenia ( $-2.5 < T\text{-score} < -1.0$ ), 2 pz presentavano una massa ossea inferiore al range atteso per età e sesso ( $Z\text{-score} < -2.0$ ) e 4 pz presentavano una massa ossea nel range atteso per età e sesso ( $Z\text{-score} > -2.0$ ).

Nessun pz aveva presentato fratture patologiche; 6/8 pz avevano un deficit di vitamina D in supplementazione.

All'imaging: nessun paziente presentava deformità femorali; 7/8 presentavano segni di infiltrazione midollare; 6/8 pz presentavano osteolisi; 2/8 pz osteonecrosi; nessun paziente era stato sottoposto a sostituzione protesica articolare.

## Discussione e conclusioni

I nostri pazienti adulti affetti da ASMD non trattati presentano alcune complicanze ossee al pari di quelle descritte nei pazienti affetti da GD pre-terapia (ridotta massa ossea, osteolisi, osteonecrosi). Come differenza tra ASMD e GD nessun paziente ASMD presentava a livello femorale la deformazione a fiasco di Erlenmeyer che è invece frequente nel GD. Sarà importante in futuri studi sull'ASMD valutare la risposta dell'osso alla TES recentemente entrata in commercio.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### ID: 81 - Diagnosi di aciduria glutarica di tipo I mediante neuroimaging

Andrea Puma<sup>1</sup>, Vincenza Gragnaniello<sup>1</sup>, Daniela Gualdi<sup>1</sup>, Ignazio D'Errico<sup>2</sup>, Chiara Cazzorla<sup>1</sup>, Christian Loro<sup>1</sup>, Elena Porcù<sup>1</sup>, Dana Velasquez<sup>1</sup>, Leonardo Salviati<sup>3</sup>, Alberto B Burlina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedale Università Padova, <sup>2</sup> U.O.C. Neuroradiologia, Azienda Ospedale Università Padova, <sup>3</sup> U.O.C. Genetica ed Epidemiologia Clinica, Azienda Ospedale Università Padova

---

#### Introduzione

La glutarico aciduria di tipo I (GA-I) è un raro disordine autosomico recessivo del metabolismo di lisina, idrossilisina e triptofano causata da mutazioni del gene GCDH. La maggior parte dei pazienti sviluppa tra i 3 e 36 mesi un grave quadro neurologico caratterizzato da disturbi del movimento con distonia striatale sovrapposta ad ipotonia del tronco. La diagnosi biochimica si basa sulla determinazione di acido glutarico (GA) e acido 3-idrossiglutarico (3-HGA) nelle urine e dei livelli di glutarilcarnitina (C5DC) nel sangue. C5DC può essere rilevata su spot di sangue, permettendo l'inclusione di GA-I nei programmi di screening neonatale. Alcuni pazienti definiti bassi escretori (LE) mostrano bassi valori di GA e 3-HGA urinari e normali valori di C5DC; questo gruppo di pazienti può sfuggire allo screening neonatale a causa delle modeste anomalie biochimiche. Presentiamo il caso di un paziente affetto da GA-I con fenotipo biochimico LE sfuggito allo screening neonatale.

#### Metodi e risultati

Il nostro paziente, nato in Italia da genitori di origine africana, ha presentato all'età di 9 mesi crisi toniche e alterazione dello stato di coscienza in corso di un episodio flogistico intercorrente; la RMN encefalo mostrava alterazioni bilaterali a carico dei gangli della base. I dati biochimici al momento della diagnosi e durante il follow-up mostravano tracce di 3-HGA in assenza di GA nelle urine e normali valori di glutarilcarnitina su spot (0.06 umol/L v.n. <0.3) e su urina (0.91 umol/mmol crea v.n. <1.7). L'analisi molecolare ha permesso di confermare il sospetto di malattia dimostrando la mutazione M405V del gene GCDH in omozigosi.

#### Discussione / conclusioni

Nonostante GA-I sia una patologia inclusa nei programmi di screening neonatale, i soggetti con fenotipo LE possono sfuggire allo screening. La mutazione M405V è una variante missenso che altera un residuo altamente conservato del gene GCDH; tale variante si associa al fenotipo LE di malattia e presenta un'alta incidenza nella popolazione africana. I soggetti che presentavano tale variante presentavano il coinvolgimento dei gangli della base in assenza di altri reperti neuroradiologici tipici quali l'ampliamento delle scissure silviane e l'atrofia frontotemporale. Pertanto in presenza di caratteristiche cliniche e neuroradiologiche suggestive pur in assenza dei marker biochimici è necessario mantenere un alto grado di sospetto, in particolare modo nei pazienti di origine africana.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 82 - Varianti di CA5A: una causa di iperammonemia neonatale rara e dalla prognosi non sempre benigna**

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

**Marianna Alagia**<sup>1</sup>, Gaetano Terrone<sup>2</sup>, Claudia Zuppaldi<sup>1</sup>, Lia Stagni<sup>3</sup>, Sergio Maddaluno<sup>3</sup>, Mariateresa Carbone<sup>4</sup>, Michelina Sibilio<sup>4</sup>, Amelia Morrone<sup>5</sup>, Giulia Frisso<sup>6</sup>, Fernando Barretta<sup>6</sup>, Giancarlo Parenti<sup>2</sup>, Simona Fecarotta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli, <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli, <sup>3</sup> Dipartimento di Area Critica, UOC TIN e Neonatologia. AORN Santobono - Pausilipon Napoli, <sup>4</sup> UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono, <sup>5</sup> Dipartimento di neuroscienza, Meyer Children's Hospital IRCCS, Firenze, Italy, <sup>6</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II, Napoli

---

**Introduzione:** Il deficit di anidrasi carbonica VA (CAVA), determinato da varianti nel gene CA5A è un raro errore congenito del metabolismo che determina episodi di iperammonemia neonatale, associati a letargia, encefalopatia, acidosi metabolica, aumento del lattato e ipoglicemia. Sono stati riportati in letteratura meno di 20 pazienti, con un decorso clinico favorevole e limitata evidenza relativa alla gestione dieto-terapeutica a lungo-termine. Qui descriviamo due pazienti (PT1 e PT2) con iperammonemia neonatale da deficit di CAVA e alterazioni neuroradiologiche. Pazienti: PT1 (c.1-\_142del c.341-\_918del) è una bambina di 3 anni con episodio di iperammonemia neonatale che ha richiesto terapia dialitica. La RMN praticata in epoca neonatale mostrava aree di degenerazione cistico-malacica, iperintensità del putamen con coinvolgimento dei caudati e diminuzione del rapporto NAA/Cr e NAA/Cho con minimo incremento del picco di lattati allo studio spettroscopico. Durante il follow up, la piccola ha mostrato severo ritardo globale dello sviluppo con disturbo del movimento tipo coreico-distonico poco responsivo alla terapia farmacologica. PT2 (ex1del omozigote) è un lattante di 2 mesi di età, trattato con dialisi nelle prime 48 h di vita per una grave iperammonemia. La RMN encefalo praticata ha mostrato edema citotossico della corteccia perisilviana, perinsulare e nucleo capsulare con concomitante lieve incremento della fisiologica iperintensità T2 della sostanza bianca biemisferica. Al momento l'esame neurologico non ha mostrato anomalie di rilievo. In entrambi i casi la biochimica non è risultata dirimente e l'analisi NGS di geni associati a iperammonemia ha permesso la diagnosi. Risultati: La nostra piccola coorte di pazienti dimostra un variabile coinvolgimento neuroradiologico secondario all'episodio acuto di iperammonemia con possibili effetti su sviluppo psicomotorio e insorgenza di sintomi neurologici invalidanti. Discussione: il deficit di CAVA è considerato un disordine ultrararo, probabilmente sottodiagnosticato in pazienti con storia di iperammonemia neonatale transitoria, in cui l'utilizzo di tecniche NGS può consentirne la diagnosi. Sebbene la malattia sia considerata una condizione trattabile con un decorso "benigno" possono esistere severe sequele neurologiche. E' auspicabile uno studio di storia naturale della malattia per analizzare meglio il fenotipo e la prevalenza di anomalie neuroradiologiche.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 84 - Nuove evidenze di neuroimaging in paziente con malattia di POMPE**

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

**Marianna Alagia**<sup>1</sup>, Gaetano Terrone<sup>2</sup>, Gennaro Pio Gisonni<sup>2</sup>, Marika Cantelli<sup>2</sup>, Chiara Ameno<sup>2</sup>, Giulia Viola<sup>2</sup>, Alessia Spagnoli<sup>2</sup>, Sabrina Fava<sup>2</sup>, Antonietta Tarallo<sup>1</sup>, Carla Damiano<sup>1</sup>, Rosaria Tuzzi<sup>1</sup>, Giancarlo Parenti<sup>2</sup>, Simona Fecarotta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli, <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

---

**Introduzione:** La malattia di Pompe (PD) è una malattia da accumulo lisosomiale causata dal deficit dell'enzima lisosomiale acido-alfa glucosidasi con particolare coinvolgimento del sistema muscolare.

Evidenze di letteratura hanno evidenziato un coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) con variabili effetti sul comportamento e cognitivo. Studi di neuroimaging hanno mostrato la presenza alla RMN encefalo di iperintensità della sostanza bianca periventricolare, subcorticale e profonda. Altre anomalie strutturali osservate comprendono l'allargamento ventricolare, l'assottigliamento del corpo e le malformazioni arterovenose. Report autoptici di pazienti con PD hanno mostrato accumulo anomalo di glicogeno e vacuolizzazione nei neuroni e nelle cellule gliali di diverse aree del SNC. Sono poche le evidenze finora riportate in letteratura sul coinvolgimento neuroradiologico in questi pazienti e la caratterizzazione fenotipica è incompleta. Paziente: Descriviamo una paziente di 10 anni affetta da malattia di Pompe infantile CRIM positiva in terapia con myozyme (40 mg/kg ogni 14 giorni) dai primi mesi di vita con buona risposta clinica e sviluppo psicomotorio nella norma per età. A maggio 2024 esordio acuto di cefalea intrattabile per cui veniva posta indicazione a esecuzione di TAC encefalo. Risultati: L'angio TAC ha mostrato mineralizzazione della sostanza bianca periventricolare, del solco talamo-caudato bilateralmente e più sfumata a livello delle capsule esterne e diffusa iperdensità della sostanza bianca sovratentoriale da correlare alla patologia di base. Discussione: Le calcificazioni cerebrali non sono state mai descritte in pazienti con PD ma sono una caratteristica comune delle malattie mitocondriali. E' noto in questa patologia un danno nell'omeostasi del calcio con secondario accumulo dello stesso in corpi globulari elettrodensi a livello muscolare. Il meccanismo fisiopatogenetico al momento non è chiaro. Si potrebbe speculare che lo stesso meccanismo sia alla base delle calcificazioni riscontrate all'esame TAC. Per confermare il dato e comprenderne il meccanismo alla base è auspicabile rivalutare il neuroimaging di una coorte più ampia di pazienti e integrare le conoscenze cliniche con studi su modelli cellulari e animali.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 85 - Risultati di un'indagine conoscitiva del GdL "Nuove Terapie" della SIMMESN per l'identificazione di una casistica italiana di pazienti affetti da gangliosidosi.**

**Simona Fecarotta**<sup>1</sup>, Anna Ardissonne<sup>2</sup>, Serena Gasperini<sup>3</sup>, Vincenza Gragnaniello<sup>4</sup>, Francesca Nardecchia<sup>5</sup>, Giancarlo Parenti<sup>6</sup>, Francesca Pochiero<sup>7</sup>, Albina Tummolo<sup>8</sup>, Federico Baronio<sup>9</sup>, Federica Deodato<sup>10</sup>, Alessandro La Rosa<sup>11</sup>, Annalisa Madeo<sup>11</sup>, Veronica Pagliardini<sup>12</sup>, Rossella Parini<sup>18</sup>, Antonia Pascarella<sup>13</sup>, Elena Procopio<sup>7</sup>, Laura Rubert<sup>14</sup>, Maurizio Scarpa<sup>15</sup>, Paolo Siani<sup>13</sup>, Marco Spada<sup>12</sup>, Francesca Carubbi<sup>16</sup>, Davide Noto<sup>17</sup>, Mara Botti<sup>18</sup>, Annalisa Sechi<sup>15</sup>, Maria Letizia Urban<sup>19</sup>, Andrea Pession<sup>20</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Materno-Infantile AOU Federico II, Napoli, <sup>2</sup> Neuropsichiatria Infantile 1 - S.S. "Malattie Metaboliche, Degenerative e Neuromuscolari"; Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, <sup>3</sup> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>4</sup> UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova, <sup>5</sup> Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza, Università di Roma, <sup>6</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli "Federico II", Italia, <sup>7</sup> Unità di Malattie Metaboliche, IRCCS Ospedale Meyer, Firenze, Italia, <sup>8</sup> UOC di Malattie Metaboliche e Genetiche; Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII – Bari, <sup>9</sup> UO Pediatria, Dipartimento Ospedale della Donna e del Bambino, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia, <sup>10</sup> UOC Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, <sup>11</sup> U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia, <sup>12</sup> S.C. Pediatria, Città della Salute e della Scienza di Torino, <sup>13</sup> Pediatria delle malattie croniche e multifattoriali, Ospedale Santobono, Napoli, <sup>14</sup> Malattie Metaboliche Ereditarie del Centro Regionale per lo Screening la Diagnosi e la Terapia delle MME di Verona, <sup>15</sup> Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, <sup>16</sup> Università di Modena e Reggio Emilia, UOC Medicina interna metabolica, AOU Modena, Modena, <sup>17</sup> Centro di Riferimento Regione Sicilia Malattie Rare del Metabolismo (CERMMET), Palermo, <sup>18</sup> SSD Malattie Rare, Dipartimento Area Medica, IRCCS Ospedale San Gerardo, Monza, <sup>19</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, <sup>20</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Alma Mater, Università degli Studi di Bologna

---

**Introduzione:** Le gangliosidosi sono malattie da accumulo lisosomiale di glicosfingolipidi complessi nel sistema nervoso e in altri tessuti, secondario alla carenza di attività di idrolasi lisosomiali o di proteine attivatrici associate. Le gangliosidosi GM1 e GM2 (Tay-Sachs e Sandhoff) dipendono dal deficit di  $\beta$ -galattosidasi e  $\beta$ -esosaminidasi che causa neurodegenerazione progressiva e variabile coinvolgimento sistemico. Esiste un ampio spettro fenotipico, con variabile età di esordio e velocità di progressione. La diagnosi viene effettuata mediante il dosaggio enzimatico ed analisi molecolare dei geni specifici. Non esistono terapie approvate in

grado di modificare la storia naturale di malattia, ma nuovi approcci sono in corso di sviluppo e potranno rendersi disponibili nel prossimo futuro per le popolazioni identificate di pazienti viventi.

**Metodi:** Abbiamo inviato un questionario ai soci SIMMESN, quale strumento di indagine conoscitiva per valutare con relativa facilità la numerosità dei pazienti italiani con gangliosidosi, l'area specialistica dei medici che hanno diagnosticato i pazienti, la distribuzione di centri pediatrici e dell'adulto, la modalità di diagnosi e la disponibilità dei test diagnostici presso il centro, precedenti esperienze di trattamento con miglustat.

**Risultati:** Sono stati identificati 113 pazienti affetti da gangliosidosi (37 viventi) in 10 centri (3 centri per l'adulto) da medici con le seguenti specialità: pediatria (73%), NPI (13%), medicina interna (7%), endocrinologia (7%). Sono stati identificati 30 GM2 Tay-Sachs (6 viventi, di cui 2 late-onset, 3 juvenile e 1 infantile), 20 GM2 Sandhoff (4 viventi, di cui 2 late-onset, 2 juvenile) e 63 GM1 (27 viventi). La diagnosi è stata effettuata con dosaggio enzimatico ed analisi molecolare, con test disponibili internamente in 8/10 centri. Esiste una progressiva esperienza di trattamento con miglustat di pazienti GM2 in 4 centri e di GM1 in 3 centri.

**Conclusioni:** I pazienti con gangliosidosi GM1 e GM2 rappresentano una popolazione fragile con un decorso di malattia progressivo, per cui non esistono terapie approvate. La conoscenza della casistica di pazienti viventi in Italia con diverse forme di gangliosidosi e fenotipi può favorire la ricerca clinica e l'accesso anticipato di pazienti italiani affetti da gangliosidosi ai trattamenti in via di sviluppo, oltre che la collaborazione e la sinergia dei centri clinici nell'ambito del network SIMMESN.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

**ID: 86 - Strategie di trattamento con dieta chetogenica in lattanti con iperglicinemia non chetotica, fenotipo severo** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Gennaro Pio Gisonni<sup>1</sup>, Marianna Alagia<sup>2</sup>, Gaetano Terrone<sup>2</sup>, Claudia Zuppaldi<sup>1</sup>, Giancarlo Parenti<sup>2</sup>, Simona Fecarotta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli, <sup>2</sup> Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

---

Introduzione: L'iperglicinemia non chetotica (NKH) è una patologia neurometabolica causata da mutazioni di geni codificanti proteine coinvolte nel sistema di clivaggio della glicina. E' caratterizzata da encefalopatia epilettica farmacoresistente con elevati livelli liquorali e/o plasmatici di glicina. La terapia classica con sodio benzoato (SB) e destrometorfano (DM) ha scarsa efficacia clinica e tolleranza. La dieta chetogenica (KD) è stata proposta per il controllo dell'epilessia farmaco-resistente nella NKH ma si ipotizza un ruolo nella riduzione dei livelli di glicina liquorali e miglioramento dell'outcome. Presentazione del caso: Descriviamo i casi di due pazienti, B.A e G.D, affetti da NKH, fenotipo severo, con diagnosi sospettata alla nascita in base al quadro clinico encefalopatico e confermata da analisi molecolare (mutazione AMT:c.496C>T in omozigosi per B.A.; GLDC: c.1786C>T c.2527C>G per G.D.). La terapia con SB e DM introdotta alla diagnosi determinava scarso beneficio clinico neurologico e modesto controllo metabolico della iperglicinemia. La KD veniva introdotta rispettivamente all'età di 7 e 2 mesi. Risultati: La KD in B.A. ha consentito il miglior controllo dell'epilessia farmacoresistente, decalage degli antiepilettici, miglioramento della vigilanza e normalizzazione dei livelli di glicina plasmatici con associata riduzione del SB. La KD in G.D. è stata introdotta più precocemente. Sebbene non sia stato possibile prevenire l'esordio dell'epilessia, si è ottenuto un soddisfacente controllo della stessa, miglioramento della vigilanza e riduzione dei livelli di glicina liquorali (pre KD: 267 umol/l vs post KD: 69 umol/l (vn 3.7 - 7.6)). In entrambi con un rapporto chetogenico di 3:1 si sono osservati livelli di chetonemia ottimali tra 2 e 5 mmol/l senza eventi avversi. L'accrescimento è stato soddisfacente senza alterazioni nutrizionali o biochimiche significative. Conclusioni: La KD è una strategia dietoterapeutica nota per l'epilessia farmacoresistente e il suo ruolo nelle malattie metaboliche è in evoluzione. L'utilizzo fin dai primi mesi di vita in pazienti affetti da NKH rappresenta una valida strategia sia per l'epilessia che per il controllo della patologia di base, permettendo la riduzione dei livelli di glicina liquorali ed eventualmente del dosaggio del SB. Gli effetti sullo sviluppo psicomotorio appaiono variabili e poco valutabili. L'utilizzo dai primi mesi di vita si è dimostrato sicuro dal punto di vista nutrizion

---

## **ID: 90 - Parametri di crescita e prevalenza del sovrappeso nei pazienti PKU e nei coetanei sani: è giusto confrontarli**

Giulia Paterno<sup>1</sup>, Vito Di Tullio<sup>1</sup>, Rosa Carella<sup>1</sup>, Giada De Ruvo<sup>2</sup>, Fabrizio Furioso<sup>3</sup>, Donatella De Giovanni<sup>1</sup>, Albina Tummolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Metabolic Diseases, Clinical Genetics and Diabetology, Giovanni XXIII Children Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, 70126 Bari, Italy, <sup>2</sup> Vivenda SPA, Strada Torre Tresca, 18 - Bari, <sup>3</sup> Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, Dietitian student, University of Bari Aldo Moro

---

### Introduzione

Uno degli obiettivi principali della gestione della PKU è rappresentato dall'ottimizzare il trend di crescita dei pazienti che seguono una dieta a ristretto contenuto proteico. Dati sulla crescita a lungo termine dei bambini affetti da PKU sono scarsi e per lo più basati su studi poco recenti.

### Materiali e metodi

I dati per questo studio longitudinale di dodici anni sono stati raccolti considerando 34 bambini con PKU e 37 coetanei sani, i cui parametri auxologici sono stati rilevati in sette momenti nel corso del follow-up. Sono stati considerati lo z-score del rapporto peso-lunghezza (WLR) e lo z-score dell'indice di massa corporea (BMI) in relazione all'età. La prevalenza del sovrappeso-obesità è stata analizzata nell'ultima valutazione.

### Risultati

Lo z-score mediano del BMI dei bambini con PKU è normale e non statisticamente diverso dai bambini del gruppo controllo in tutte le sette valutazioni, tuttavia la distribuzione tende ad essere più ampia rispetto ai casi controllo, con il limite superiore che supera il limite di normalità a partire dai 12 mesi, con un picco ai 3 anni. Nel gruppo controllo vi è la tendenza del BMI z-score ad avvicinarsi ai valori del sovrappeso in tarda infanzia. La prevalenza del sovrappeso è paragonabile (28% vs 25%) tra i due gruppi all'ultima valutazione, con i soggetti obesi presenti solo nel gruppo controllo (3/37).

### Conclusioni

In questo studio riportiamo i dati di un follow-up a lungo termine sulla crescita, evidenziando che lo z-score mediano del BMI dei bambini con PKU è normale e non statisticamente diverso da quello dei coetanei del gruppo controllo. Anche la prevalenza del sovrappeso a 12 anni si sovrappone. Tuttavia l'incremento del sovrappeso nella popolazione generale può spiegare tale mancanza di differenza, non assicurando sul rischio che tali pazienti presentano dal punto di vista nutrizionale.

---

## **ID: 101 - Discinesie oculari parossistiche ed epilessia in neonata con leucoencefalopatia metabolica da Deficit di Enoil CoA idratasi a catena corta (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)**

Daniele Frattini<sup>1</sup>, Anna Cavalli<sup>1</sup>, Francesca Peluso<sup>2</sup>, Alberto Neri<sup>3</sup>, Carlotta Spagnoli<sup>1</sup>, Carlo Alberto Cesaroni<sup>1</sup>, Susanna Rizzi<sup>1</sup>, Giancarlo Gargano<sup>4</sup>, Rosario Pascarella<sup>5</sup>, Claudio Gallo<sup>4</sup>, Ivia Garavelli<sup>2</sup>, Carlo Fusco<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, <sup>2</sup> S.O.C. di Genetica Medica, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, <sup>3</sup> S.O.C. di Oculistica, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, <sup>4</sup> S.O.C. di Neonatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, <sup>5</sup> S.O.D. di Neuroradiologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

---

**Introduzione:** I disturbi del movimento oculare continui o parossistici possono precedere l'esordio dell'epilessia in alcune condizioni neurometaboliche. Mutazioni bialleliche di ECHS1 (gene implicato nella beta-ossidazione mitocondriale e nel catabolismo di valina ed isoleucina) determinano un fenotipo variabile, tra cui una forma severa con esordio neonatale, decorso rapido e fatale con estesa leucoencefalopatia. Oltre all'epilessia, in questa forma sono descritti disturbi del movimento con possibile interessamento oculare (descritti come nistagmo, strabismo, flutter oculare ed opsoclon).

**Metodi:** descrizione di un nuovo caso di Deficit di Enoil CoA idratasi a catena corta, esordito con un peculiare disturbo parossistico del movimento oculare con componente distonica (tonic downgaze). Focus sulla diagnosi differenziale dei disturbi del movimento oculare nelle condizioni neurometaboliche associate ad epilessia.

**Risultati:** neonata, quartogenita, consanguineità, un fratello deceduto a 6 mesi in Pakistan. Nata da cesareo elettivo, Apgar 9-10. In seconda giornata di vita presenta episodi di infraversione parossistica sostenuta dei globi oculari e nistagmo. Lo stesso giorno insorgono crisi epilettiche cloniche focali subentranti. RM encefalo a 4 giorni di vita: diffusa alterazione di segnale "ribbon-like" della bianca iuxtacorticale, corpo calloso, nuclei della base. Il sospetto clinico e biochimico di encefalopatia metabolica è confermato dal WES: variante c.476A>G di ECHS1, in omozigosi, patogenetica. Sulla base delle evidenze in letteratura, introdotta alimentazione ipoproteica, in programma formulazione ad hoc con bassi contenuti di valina. A 4 mesi: severa ipotonia assiale ed ipertono agli arti, scarso aggancio visivo, deflessione della curva della circonferenza cranica, libera da crisi con carbamazepina.

**Discussione e conclusioni:** La caratterizzazione tempestiva dei disturbi della motilità oculare nelle condizioni neurometaboliche associate ad epilessia contribuisce al workup diagnostico, favorendo l'accesso precoce alle terapie nelle forme trattabili.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 103 - Esordio psicotico in adolescenza quale sintomo iniziale della Mucopolisaccaridosi III A (mutazione gene *SGSH*)**

**Martina Randazzo**<sup>1</sup>, Marina Stroppiano<sup>2</sup>, Andrea Dardis<sup>3</sup>, Angela Ragusa<sup>4</sup>, Concetta Meli<sup>5</sup>, Lara Cirnigliaro<sup>1</sup>, Rita Barone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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, <sup>2</sup> Laboratorio Di Genetica Molecolare E Biobanche, Istituto G. Gaslini, Genova, Italia, <sup>3</sup> Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, AMC Ospedale di Udine, Italia, <sup>4</sup> Laboratorio di Genetica Molecolare, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università di Catania, Italia, <sup>5</sup> Laboratorio di Screening Neonatale Esteso, Unità di Screening Neonatale e Malattie Metaboliche, Università di Catania - Policlinico G. Rodolico-San Marco, Via Santa Sofia, 78, 95123, Catania, Italia, <sup>6</sup> Unità di Ricerca in Malattie Rare e Disturbi del Neurosviluppo, IRCCS Oasi MSS di Troina, Troina, Italia

---

**Introduzione** La Mucopolisaccaridosi (MPS) IIIA, o Sindrome di Sanfilippo IIIA, è una malattia neurodegenerativa, autosomica recessiva dovuta a mutazioni di *SGSH* causanti deficit della Sulfamidasi Lisosomiale (*SGSH*) essenziale per la degradazione dell'eparansolfato. L'accumulo lisosomiale di eparansolfato è associato a compromissione neurologica (disabilità intellettiva, disturbo del linguaggio, del comportamento, del sonno, del movimento ed epilessia) e manifestazioni multisistemiche (dismorfismi, alterazioni scheletriche e del tessuto connettivo e macrocefalia). Si distinguono una forma classica a insorgenza precoce rapidamente progressiva con fenotipo severo (Rapid Progressing, RP) e una forma con esordio tardivo a decorso attenuato (Slow Progressing, SP). Riportiamo un paziente con episodio psicotico in età adolescenziale e varianti in eterozigosi composta su *SGSH*.

**Metodi** Paziente venuto alla nostra osservazione per rallentamento ideomotorio, atteggiamento mutatico, isolamento sociale e bizzarie comportamentali consistenti con episodio psicotico in assenza di sintomi positivi. Familiarità per patologie neuropsichiatriche. Sviluppo psicomotorio nella norma. Per presenza di iperbilirubinemia mista intermittente venivano eseguiti test di Coombs diretto e indiretto (nella norma) ed ecografia addome (lieve epatomegalia non steatosica). Nel sospetto di Sindrome di Gilbert avviate indagini genetiche.

**Risultati** Parametri statur-ponderali e circonferenza cranica nella norma. Non dismorfismi. Valutazione psicometrica indicativa di disabilità intellettiva (WISC-IV: QI totale 68; VABS-II: deficit lieve del funzionamento adattivo). In veglia attività EEG theta mediovoltata. Alla RMN Encefalo anomalie di segnale in sede ippocampale destra. Trattato con antipsicotici di seconda generazione per 4 settimane con regressione della sintomatologia. Per aumento di mucopolisaccaridi urinari (7,60 mg/mmol, v.n. 0,51-2,57) eseguito pannello NGS per Malattie Lisosomiali con riscontro di varianti in eterozigosi composta di *SGSH* (c.734G>A patogena; c.911G>A VUS). Diagnosi di MPS IIIA confermata dal riscontro di ridotta attività enzimatica di *SGSH* su leucociti (0,4 nmoli/mg/17h, v.n. 4,3  $\diamond\diamond$  2,8). **Conclusioni** Il paziente presenta un quadro di MPS IIIA SP esordito con episodio psicotico in età adolescenziale. Si evidenzia l'importanza di un'accurata diagnosi neurometabolica in giovani pazienti con manifestazioni psichiatriche iniziali.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 106 - Enteropatia protido-disperdente ed errori congeniti del metabolismo: l'importanza dell'approccio nutrizionale**

Laura Fiori<sup>1</sup>, Veronica Maria Tagi<sup>2</sup>, Chiara Montanari<sup>2</sup>, Alessandra Bosetti<sup>1</sup>, Luigina Spaccini<sup>3</sup>, Enrico Alfei<sup>4</sup>, Davide Tonduti<sup>5</sup>, Gianvincenzo Zuccotti<sup>2</sup>, Elvira Verduci<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, <sup>3</sup> U.O. Genetica Clinica, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>4</sup> U.O.C. Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>5</sup> UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Centro per la diagnosi e il trattamento delle leucodistrofie e delle leucoencefalopatie metaboliche (COALA), Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, <sup>6</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano; U.O.S. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

---

**Introduzione.** L'enteropatia protido-disperdente (EPD) complica alcune patologie metaboliche congenite come i difetti della glicosilazione e le mitocondriopatie rendendone ancora più complesso il trattamento. Una dieta ipolipidica e iperproteica con trigliceridi a catena media (MCT) costituisce il principio del trattamento. Descriviamo due casi di EPD, in un paziente affetto da difetto congenito di glicosilazione (CDG) e in uno con mitocondriopatia, in cui l'approccio nutrizionale ha modificato l'andamento clinico del paziente. **Pazienti/Discussione.** 1. T.A, nato a termine, alla nascita lieve ipotono e cianosi a rapida risoluzione dopo rianimazione semplice. Dagli 8 mesi riferiti ipertono, retrovulsione dei bulbi oculari e non contattabilità. Il dosaggio delle sialotransferrine (56,06 %, vn 0– 2 %) e l'analisi del gene *ALG6* ha posto la diagnosi di CDG Ic. All'età di 3 anni episodio gastroenterico febbrile evoluto in shock settico, con peggioramento neurologico e ipoalbuminemia persistente con necessità di infusioni ripetute di albumina (n=20). Nel sospetto di EPD iniziata dieta ipolipidica e iperproteica ad apporto elevato di MCT, con successiva stabilizzazione clinica e ripresa della crescita. 2. T.N ha presentato sin dal primo mese di vita ipoalbuminemia severa necessitando ricoveri mensili ed infusioni di albumina. Effettuata analisi genetica NGS nel sospetto di mitocondriopatia con riscontro di due mutazioni sul gene *TRMT5*, rara mitocondriopatia a prognosi infausta. A 3 anni di vita ha presentato un quadro di anasarca in corso di infezione respiratoria intercorrente con ipoalbuminemia severa. In assenza di perdite renali, di segni di insufficienza epatica o di ipoalimentazione, nel sospetto di EPD, seppur mai descritta nella sua condizione genetica, è stata eseguita biopsia intestinale, con riscontro di focali ectasie dei vasi linfatici a livello duodenale, e dosaggio dell'alfa 1 anti tripsina fecale risultata superiore alla norma. Iniziata dieta iperproteica e ipolipidica (con MCT) con miglioramento della crescita statur-ponderale e quadro albuminemico più stabile nel tempo. **Conclusioni.** Il sospetto di EPD deve essere sempre preso in considerazione in caso di malattie rare con ipoalbuminemia ricorrente. Un corretto approccio nutrizionale può modificare l'andamento clinico del paziente e la storia naturale della sua patologia.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 110 - Rischio cardiovascolare nei bambini affetti da fenilchetonuria: uno studio pilota**

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, <sup>3</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano; U.O.S. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

---

**Introduzione:** Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei paesi industrializzati, con un impatto significativo sui costi sanitari. Le alterazioni vascolari iniziali dell'aterosclerosi compaiono già nel primo decennio di vita e l'alimentazione gioca un ruolo fondamentale nella prevenzione e riduzione del rischio cardiovascolare. Il cardine del trattamento dei bambini affetti da fenilchetonuria (PKU) è rappresentato da una dieta a basso apporto di fenilalanina (Phe), che consiste in una restrizione delle proteine naturali e nell'utilizzo di prodotti alimentari a basso contenuto proteico, che hanno un contenuto di grassi superiore e una qualità dei carboidrati inferiore, con un indice glicemico più alto, rispetto ai prodotti naturali. L'obiettivo di questo studio era quello di valutare il rischio cardiovascolare nei bambini con PKU che aderiscono a una dieta priva di Phe. **Metodi:** Abbiamo valutato il profilo lipidico plasmatico di 30 pazienti con PKU di età compresa tra 4 e 13 anni (età mediana di 6 anni) in dietoterapia e abbiamo calcolato il rapporto colesterolo totale (CT)/colesterolo HDL (HDL), il rapporto colesterolo LDL (LDL)/HDL, il rapporto non-HDL/HDL, il rapporto apolipoproteina B (apoB)/apolipoproteina AI (apoAI) e l'indice aterogenico plasmatico (AIP=Log[TG/HDL]). Abbiamo confrontato questi pazienti con 30 bambini comparati per età con iperfenilalaninemia lieve, non in dietoterapia. **Risultati:** Sebbene la media dei valori dell'AIP di entrambi i gruppi fossero compresi nel range indicativo di un basso rischio aterogenico (<0,11), il valore dell'AIP nel gruppo di pazienti con PKU in dieta priva di Phe (Media -0,198, DS 0,213) è risultato significativamente più alto rispetto ai controlli (Media -0,318, DS 0,214) (p=0,035). Non sono state osservate differenze significative negli altri indici di rischio cardiovascolare analizzati. **Discussione e conclusioni:** Ulteriori studi sono necessari per chiarire gli effetti della dieta dei bambini con PKU sullo sviluppo di aterosclerosi. Pediatri e dietisti dovrebbero monitorare regolarmente lo stato nutrizionale dei pazienti, l'apporto calorico e di nutrienti con la dieta, il profilo lipidico plasmatico e gli indici di rischio cardiovascolare, promuovendo abitudini alimentari sane e l'attività fisica al fine di prevenire lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 112 - Carenza di vitamina B12 allo screening neonatale secondaria a deplezione materna: uno studio prospettico.**

Chiara Montanari<sup>1</sup>, Veronica Maria Tagi<sup>1</sup>, Alessandra Bosetti<sup>2</sup>, Eleonora Bonaventura<sup>3</sup>, Davide Tonduti<sup>4</sup>, Simona Ferraro<sup>2</sup>, Luisella Alberti<sup>5</sup>, Gianvincenzo Zuccotti<sup>1</sup>, Laura Fiori<sup>2</sup>, Cristina Cereda<sup>5</sup>, Elvira Verduci<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>3</sup> UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>4</sup> UOC Neurologia Pediatrica, Centro per la diagnosi e il trattamento delle leucodistrofie e delle leucoencefalopatie metaboliche (COALA), Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, <sup>5</sup> UOC Screening Neonatale, genomica funzionale e malattie rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>6</sup> UOS Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze della salute, Università degli Studi di Milano, Milano

---

**Introduzione:** Il deficit di vitamina B12 è una condizione trattabile nei neonati, prevenendo danni neurologici irreversibili. Questo studio prospettico valuta una serie di neonati con diagnosi precoce di deficit di B12 grazie allo screening neonatale e relative madri, al fine di caratterizzare un modello di gestione diagnostica e terapeutica. **Metodi:** 87 neonati sono stati identificati dal Laboratorio Regionale di Riferimento per lo Screening Neonatale dell'Ospedale Vittore Buzzi di Milano da novembre 2021 a dicembre 2023, per alterazioni biochimiche compatibili con una carenza di B12. I neonati sono stati sottoposti ad almeno due visite pediatriche (30 gg di vita, 2 mesi di vita) con esami ematici, visita neurologica e nutrizionale per la

madre. Tutti i neonati e le madri sono stati trattati con idrossocobalamina 1000 mcg intramuscolo e acido folico orale. Risultati: La principale causa del deficit è stata quella nutrizionale. L'assunzione stimata mediana di B12 (mcg/die) durante la gravidanza era di 2,44(1,35-3,09), per il 59% delle madri inferiore al livello di assunzione indicato per la gravidanza (2,6 mcg/die) dalla IV Revisione dei Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Il 57% dei neonati assumeva solo latte materno, il 28% alimentazione mista. A seguito dell'armonizzazione dei valori di vitamina B12 la mediana è stata di 0,96 (0,752-1,26), pertanto più del 50% dei neonati era deficitario. La valutazione pre-trattamento dei markers indiretti di deficit ha visto un valore di omocisteina e di acido metilmalonico plasmatico due volte superiore e un aumento di quattordici volte di quello urinario. La valutazione post trattamento dei biomarcatori vede una diminuzione significativa, insieme a valori aumentati di vitamina B12 ( $p < 0.001$ ). È stata osservata un'associazione negativa tra i livelli di B12 misurati dopo il trattamento e il tempo trascorso da questo, caratterizzando una cinetica di diminuzione ( $p < 0,00001$ ) di questi. Non sono state riscontrate anomalie neurologiche nei neonati. Conclusione: La terapia precoce, oltre a normalizzare i valori di B12 e dei biomarkers correlati, previene conseguenze neurologiche a breve termine. L'elevata frequenza di deficit dietetici (sia in diete vegetariane che onnivore), evidenzia la necessità di una maggiore sensibilizzazione e attenzione verso l'aspetto nutrizionale in gravidanza con l'obiettivo di prevenzione e miglioramento della sanità pubblica.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 115 - Diagnosi di metilmalonico acidemia tramite reverse cascade screening nel fratello di una neonata affetta**

Chiara Montanari<sup>1</sup>, Laura Fiori<sup>2</sup>, Veronica Maria Tagi<sup>1</sup>, Luisella Alberti<sup>3</sup>, Simona Lucchi<sup>3</sup>, Martina Tosi<sup>4</sup>, Davide Tonduti<sup>5</sup>, Eleonora Bonaventura<sup>6</sup>, Luigina Spaccini<sup>7</sup>, Gianvincenzo Zuccotti<sup>1</sup>, Cristina Cereda<sup>3</sup>, Elvira Verduci<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>3</sup> UOC Screening Neonatale, genomica funzionale e malattie rare, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>4</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, <sup>5</sup> UOC Neurologia Pediatrica, Centro per la diagnosi e il trattamento delle leucodistrofie e delle leucoencefalopatie metaboliche (COALA), Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, <sup>6</sup> UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>7</sup> UO Genetica Clinica, Dipartimento di ostetricia e ginecologia, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, <sup>8</sup> UOS Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano; Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

---

Introduzione: La metilmalonico acidemia isolata può essere dovuta ad una ridotta (mut-) o assente (mut0) attività dell'enzima metilmalonil-CoA mutasi o a difetti del metabolismo della vitamina B12. La presentazione clinica del deficit di mutasi varia da forme a esordio neonatale, con scompenso metabolico acuto e coinvolgimento neurologico grave, forme cronico-progressive, e forme ad esordio tardivo, in cui la malattia si manifesta dopo un periodo libero da sintomi, che può durare fino all'adolescenza o all'età adulta. Pazienti/risultati: Riportiamo il caso di un bambino di 10 anni, asintomatico, la cui sorella è stata segnalata allo screening neonatale esteso (SNE) per valori aumentati di propionilcarnitina (7 uM, cut-off 4.5) e acido metilmalonico (8.6 uM, cut-off 2.5) con valori di omocisteina nella norma. Alla valutazione clinica neonata asintomatica, allattata con formula, con valori incrementati di acido metilmalonico confermati a livello plasmatico (17 umol/L) e urinario (207 mM/M creatinina). È stata esclusa una carenza esogena di vitamina B12 neonatale e materno attraverso dosaggio plasmatico e recall dietetico. Allo scopo di valutare la responsività alla vitamina B12 è stata avviata terapia con idrossicobalamina intramuscolo, con netto miglioramento dei valori di acido metilmalonico. L'analisi molecolare del gene MUT ha documentato la presenza di 2 varianti patogenetiche in eterozigosi composta: c.2179C>T (mut0), di origine materna, e c.2206C>T (mut-), di origine paterna, le quali sono state riscontrate nel fratello, nato prima dell'avvento dello SNE. È stata documentata una normale funzionalità epatica e renale, visita cardiologica, oculistica e neurologica nella norma. Dieta riferita normovariata, mai accessi ospedalieri, neanche durante episodi infettivi. I valori di acido metilmalonico urinario (112 mM/M creatinina) e plasmatico (9.9 umol/L) sono risultati aumentati. È stata quindi avviata supplementazione con idrossicobalamina per via orale. Il paziente è

stato preso in carico presso il nostro Centro, con rilascio di lettera di emergenza. Conclusioni: Lo screening neonatale si conferma non solo un potente strumento di diagnosi dei nuovi nati ma anche nei confronti di familiari potenzialmente affetti ancora in fase pre-sintomatica, nei quali tuttavia l'avvio di un trattamento, di un follow-up clinico, e la conoscenza della patologia nell'eventualità di uno scompenso acuto, possono modificare radicalmente la prognosi del paziente.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 120 - Esordio in adolescenza con sindrome emolitico-uremica atipica: un genotipo comune in pazienti cblC**

**Francesco Tagliaferri**<sup>1</sup>, **Francesca Furlan**<sup>1</sup>, **Elena Procopio**<sup>2</sup>, **Marta Daniotti**<sup>2</sup>, **Gianluigi Ardissino**<sup>3</sup>, **Stefania Paganini**<sup>4</sup>, **Palma Finelli**<sup>5</sup>, **Catia Cavicchi**<sup>6</sup>, **Amelia Morrone**<sup>7</sup>, **Francesca Menni**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro di riferimento regionale per lo screening neonatale esteso, Milano, <sup>2</sup> Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie Ospedale pediatrico Meyer IRCCS, <sup>3</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro per la Cura e lo Studio della Sindrome Emolitico-Uremica, Milano, <sup>4</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Cardiologia, SS Laboratorio Genetica Medica, Milano, <sup>5</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Patologia Clinica, SS Laboratorio Genetica Medica, Milano; Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, <sup>6</sup> Laboratorio di Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Dipartimento di Neuroscienze, AOU Meyer IRCCS, Firenze, <sup>7</sup> Laboratorio di Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Dipartimento di Neuroscienze, AOU Meyer IRCCS, Firenze; Dipartimento di NEUROFARBA, Università di Firenze

---

### Background

L'acidemia metilmalonica con omocistinuria, tipo CblC, è un errore congenito del metabolismo intracellulare della cobalamina (Cbl). Lo spettro clinico è ampiamente variabile tra pazienti early- a late-onset. La sindrome emolitico uremica atipica (aSEU) è manifestazione nefrologica tipica della condizione. Descriviamo 3 pazienti con difetto cblC late-onset ed esordio clinico con aSEU in adolescenza

### Pazienti

Pt1: 14 anni, riferito al nostro centro per ipertensione severa, proteinuria in range nefrotico, microematuria, danno renale acuto e segni di microangiopatia trombotica (TMA). Per valori normali di C3, l'ampliamento degli esami ad altre cause di TMA ha rilevato iperomocisteinemia (364 umol/l, vn <15). L'introduzione di terapia con idrossicobalamina (OH-cbl) ha risolto l'episodio acuto.

Pt2: 18 anni, trasferita presso il nostro ente per aSEU e iperomocisteinemia (170 umol/l), sottoposta a dialisi. L'appropriata terapia con OH-cbl ha permesso di interrompere la dialisi e normalizzare i valori di omocisteina.

Pt3: 17 anni, aSEU trattata in altro centro con dialisi 3 volte alla settimana per 3 mesi. Al riscontro di iperomocisteinemia (237 umol/l), è stata avviata statim OH-B12 con interruzione della dialisi.

Pt4: dall'età di 20 anni in follow-up nefrologico per ipertensione arteriosa e IRC, a 25 anni edema polmonare acuto ed aSEU, impostata terapia con ciclofosfamide e steroide in sospetto LES, posta in dialisi. A 29 anni episodio di crisi ipertensiva e disturbo depressivo maggiore/bipolare, per cui inviata presso centro di malattie metaboliche, dove nel sospetto di difetto CblC, è stato eseguito dosaggio di omocisteina, pari a 82.4 umol/L. A 30 anni di età effettuato trapianto.

### Risultati

Il sequenziamento del gene MMACHC ha confermato la diagnosi di deficit cblC in tutti i pazienti, identificando le varianti c.271dupA e c.388T>C in eterozigosi composta. Tale genotipo non è stato riscontrato ne in altri pazienti nei nostri centri, ne descritto in letteratura.

### Discussione

Riportiamo un nuovo genotipo MMACHC associato ad aSEU in adolescenza. Una miglior comprensione della correlazione genotipo-fenotipo nel difetto cblC è cruciale per migliorare la presa in carico dei nuovi pazienti, specialmente quelli diagnosticati tramite screening neonatale esteso

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 121 - Nuove evidenze di efficacia della terapia con Olipudase alfa sul coinvolgimento epatico in paziente pediatrico affetto da ASMD tipo A/B**

**Marianna Alagia**<sup>1</sup>, Gennaro Pio Gisonni<sup>2</sup>, Roberta Romano<sup>2</sup>, Maria Guarino<sup>3</sup>, Lorenzo Ugga<sup>4</sup>, Vera Manganaro<sup>2</sup>, Valentina Laudadio<sup>2</sup>, Chiara Ventola<sup>2</sup>, Paola Lorello<sup>2</sup>, Alia Zerbato<sup>2</sup>, Giancarlo Parenti<sup>2</sup>, Simona Fecarotta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Materno-Infantile, AOU Federico II, Napoli, <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, <sup>3</sup> DAI Medico-Chirurgico delle Patologie dell'apparato Digerente, AOU Federico II, Napoli, <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II

---

**Introduzione:** Il deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) è una malattia da accumulo lisosomiale causata dal deficit di sfingomielinasi che determina accumulo di sfingomielina in fegato, milza, midollo osseo, polmoni e SNC, con uno spettro continuo di severità e variabile coinvolgimento del SNC. L'interessamento epatico è clinicamente significativo, con progressiva evoluzione fibro-cirrotica. Si è resa disponibile una terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con Olipudase alfa, efficace a ridurre la visceromegalia ed i livelli di transaminasi. Nel setting clinico appare rilevante monitorare gli effetti della ERT anche sull'evoluzione fibrotica del fegato. **Pazienti/metodi:** Descriviamo un paziente di 10 anni (C.R.) affetto da ASMD con fenotipo A/B. La diagnosi è stata posta all'età di 3 anni (attività enzimatica sfingomielinasi su DBS 0.1 nmol/mg; variante c.10853A>G in omozigosi in SMPD1). Alla introduzione della ERT all'età di 8 anni erano evidenti epatosplenomegalia severa (volume epatico e splenico rispettivamente 4.15 e 27.7 volte i valori normali per età) con ipertensione portale e varici esofagee, episodi ricorrenti di ematemesi e melena, pancitopenia. Alla RMN addominale veniva descritta una lesione focale splenica come da accumulo (22x20 mm). Il fibroscan mostrava un quadro di fibrosi epatica severa (stiffness di 25.7 kPa). A giugno 2022 iniziava terapia con Olipudase alfa nell'ambito del programma di uso compassionevole. **Risultati:** Dopo circa 15 mesi dall'inizio della terapia, si osservava riduzione dell'epatosplenomegalia (volume epatico e splenico rispettivamente di 2 e 15.2 volte la norma), modifica di segnale e dimensioni del nodulo splenico, normalizzazione delle transaminasi, miglioramento di HDL, emoglobina e piastrine; assenza di episodi di ematemesi e melena. La valutazione della fibrosi epatica tramite fibroscan mostrava un progressivo miglioramento della stiffness (10.1 e 8.8 kPa a 38 e 68 settimane di ERT). **Discussione:** È nota in letteratura l'efficacia della ERT su epatosplenomegalia e sintomi associati. Nella storia naturale della malattia la progressione del danno epatico di tipo fibrotico è clinicamente rilevante. Questo singolo caso pediatrico suggerisce che la ERT può essere efficace nel miglioramento progressivo della fibrosi. Sugeriamo l'utilizzo routinario del fibroscan, anche in età pediatrica, come metodo non invasivo per monitorare la progressione del danno epatico e la valutazione di efficacia della ERT su ampie

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 127 - Deficit di lipasi acida lisosomiale: una causa sottodiagnosticata di epatopatia**

**Anna Basile**<sup>1</sup>, Eleonora Spina<sup>1</sup>, Lucia Padella<sup>1</sup>, Lucia Zampini<sup>1</sup>, Maria Iascone<sup>2</sup>, Giulia Tozzi<sup>3</sup>, Rosanna Cordiali<sup>1</sup>, Lucia Santoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.O.D. Clinica Pediatrica, Presidio Salesi, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, Italia, <sup>2</sup> Department of Medical Genetics, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy, <sup>3</sup> Division of Metabolism and Research Unit of Metabolic Biochemistry, Department of Pediatrics, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, 00146 Rome, Italy

---

**Introduzione**

Il deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D) è una rara malattia genetica autosomica recessiva a carico del gene LIPA, con accumulo intralisosomiale degli esteri del colesterolo. La gravità del quadro clinico dipende dai livelli dell'attività enzimatica residua. La malattia di Wolman è caratterizzata da deficit totale di LAL e presenta un fenotipo ad esordio precoce e morte entro il primo anno di vita. La forma più lieve, Colesterol ester storage disease (CESD), ha esordio durante l'infanzia o l'età adulta e attività enzimatica residua compresa tra 4 e 12%, con aterosclerosi accelerata, ipercolesterolemia e steatosi epatica a rapida progressione. La diagnosi di LAL-D prevede la valutazione dell'attività enzimatica su cartoncino e successiva conferma molecolare. Attualmente non esistono linee guida che indichino il trattamento ottimale per ciascun paziente. Le opzioni terapeutiche comprendono: dieta a basso contenuto di lipidi, farmaci ipolipemizzanti, terapia enzimatica sostitutiva con Sebelipasi alfa (approvata nel 2015), applicabile solo in casi ad esordio precoce e selezionati.

## Presentazione del caso

Riportiamo il caso di un paziente di 9 anni con riscontro casuale di ipertransaminasemia persistente associata a steatosi epatica, incremento di trigliceridi e del colesterolo. Escluse le principali cause di epatopatia su base infettiva ed autoimmune, è stata eseguita la biopsia epatica che ha evidenziato epatopatia cronica setto-formativa con steatosi macro e microvescicolare. Il sospetto di malattia da accumulo lisosomiale è stato confermato da elevati livelli di chitotriosidasi plasmatica e attività residua di LAL su cartoncino pari al 4%. L'esame genetico ha evidenziato la mutazione c.894G>A in omozigosi nel gene LIPA. Il paziente è attualmente in regime dietetico ipolipidico, in follow up clinico presso il nostro centro, in collaborazione con un centro trapiantologico, in attesa di autorizzazione alla terapia enzimatica sostitutiva.

## Discussione/conclusioni

Il deficit di LAL dovrebbe essere sempre sospettato nei pazienti non obesi, con diagnosi di NAFLD e/o cirrosi criptogenetica, con valori elevati di transaminasi, di trigliceridi e/o di colesterolo LDL e bassi livelli di colesterolo HDL. La diagnosi precoce di LAL-D risulta particolarmente utile sia per ampliare lo spettro fenotipico di tale patologia ultra-rara, sia per una corretta gestione della patologia e per la scelta del miglior approccio terapeutico, specifico per ciascun paziente.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## ID: 128 - Follow-up neuroradiologico a lungo termine in un gruppo di pazienti con galattosemia classica

Daniela Gualdi<sup>1</sup>, Alessandro P Burlina<sup>2</sup>, Vincenza Gragnaniello<sup>1</sup>, Andrea Puma<sup>1</sup>, Chiara Cazzorla<sup>1</sup>, Christian Loro<sup>1</sup>, Renzo Manara<sup>3</sup>, Alberto Burlina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedaliera di Padova, Italy,, <sup>2</sup> UOC di Neurologia, Ospedale di Bassano del Grappa, Italy, <sup>3</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera di Padova, Italy

---

### Introduzione:

Nella galattosemia classica sono descritte alterazioni neuroradiologiche nonostante il trattamento dietetico. Tali anomalie riguardano prevalentemente la sostanza bianca con un quadro di ipomielinizzazione. Tuttavia, i dati di risonanza magnetica (RM) cerebrale e sul follow-up neuroradiologico a lungo termine sono limitati.

Metodi: Sono stati inclusi nello studio pazienti adulti e pediatrici affetti da galattosemia classica, confermata geneticamente, e che avessero effettuato nel follow-up almeno 2 indagini di RM cerebrale. I dati clinici e le immagini neuroradiologiche sono stati esaminati retrospettivamente.

Risultati: Sono stati studiati 10 pazienti (range di età 5- 34 anni; 5M, 5F). Tutti sono stati diagnosticati mediante screening neonatale e trattati precocemente. In 5/10 pazienti la prima RM cerebrale è stata eseguita in epoca neonatale. Tutti pazienti presentavano sintomi neurologici di grado variabile (ipotonia, irritabilità, letargia). 1/5 mostrava iperintensità in T2 della sostanza bianca nel centro semiovale bilaterale, 4/5 erano normali. 5/10 pazienti hanno effettuato la prima RM cerebrale all'età media di 15 anni (range 5- 26 anni),

tutte le RM cerebrali mostravano anomalie: 4/5 mostravano un'alterazione di segnale bilaterale e simmetrica della sostanza bianca nel centro semiovale, 1/5 mostrava alterazioni asimmetriche tipo "patchy" della sostanza bianca. Alla valutazione clinica 1/5 era asintomatico, 4/5 presentavano sintomi neurologici, in particolare compromissione cognitiva (80%), problemi comportamentali (60%), disturbi del linguaggio (40%) e tremore (20%). Il follow-up a lungo-termine della RM cerebrale è stato in media di 10 anni (intervallo 5-15 anni), tutti i pazienti hanno mostrato caratteristiche neuroradiologiche invariate durante tale periodo.

**Conclusioni:** Il nostro studio dimostra la stabilità delle immagini di risonanza magnetica cerebrale e l'assenza di progressione in tutta la coorte di pazienti seguiti per 10 anni. Nonostante lo screening neonatale e il trattamento dietetico precoce, la metà dei nostri pazienti ha mostrato lesioni della sostanza bianca, indicando la necessità di un trattamento più efficace per la malattia.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 130 - Deficit di CAPRIN1: un nuovo disturbo neurodegenerativo ad esordio precoce con declino cognitivo, mioclono-atassia e neuropatia sensomotoria**

Rossella Bove<sup>1</sup>, Annalaura Torella<sup>2</sup>, Giacomina Ricciardi<sup>1</sup>, Luca Pollini<sup>1</sup>, Maria Novelli<sup>1</sup>, Francesco Pisani<sup>1</sup>, Vincenzo Nigro<sup>2</sup>, Vincenzo Leuzzi<sup>1</sup>, Serena Galosi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Neuropsichiatria infantile, Dipartimento di neuroscienze umane, Università La Sapienza di Roma, Roma, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento di medicina di precisione, Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia

---

### **Introduzione/Background**

Il gene *CAPRIN1* codifica per la *Cell Cycle-Associated Protein 1*, ubiquitariamente espressa nei tessuti umani con un rapido turnover cellulare, e abbondante nel sistema nervoso centrale. La proteina è coinvolta nel trasporto e nella traduzione degli mRNA di proteine sinaptiche, entra a far parte dei granuli di stress (SG) e contiene domini *prion-like*. Si tratta di una malattia ultrarara di recente identificazione.

### **Metodi**

Descrizione di un caso clinico

### **Risultati**

Ragazza di 13 anni, giunta alla nostra attenzione all'età di 8, a causa dell'esordio insidioso di goffaggine motoria, crescenti difficoltà nella deambulazione, deterioramento cognitivo e declino del linguaggio e della scrittura. All'età di 11 anni presentava una franca mioclono-atassia generalizzata con instabilità del tronco, bradicinesia, neuropatia sensomotoria, e atrofia muscolare diffusa con perdita della deambulazione. La risonanza magnetica cerebrale mostrava atrofia corticale frontale ed emisferica cerebellare. La microscopia elettronica di un campione di cute mostrava un rigonfiamento del reticolo endoplasmatico rugoso (ER) e danno mitocondriale. All'EEG sono state evidenziate anomalie epilettiche anteriori bilaterali. Il sequenziamento dell'intero esoma evidenziava una variante patogenetica missenso de novo nel gene *CAPRIN1* (c.1535C>T; p.Pro512Leu)

### **Conclusioni**

L'aploinsufficienza di *CAPRIN1* è stata descritta finora in 14 pazienti con disturbi del neurosviluppo. La variante segnalata nella nostra paziente è stata segnalata in altri due pazienti con atassia progressiva e neuropatia assonale sensomotoria. Si ritiene che la sostituzione P512L determini *misfolding* della proteina, con aggregati e precipitazione proteici intracellulari che sarebbero alla base della neurodegenerazione; la proteina mutata inoltre interferisce con la risoluzione dei granuli di stress, facilitando il processo degenerativo. Questo caso rafforza il profilo fenotipico di questa rara e grave malattia neurodegenerativa. Non sono al momento ipotizzabili interventi terapeutici specifici.

---

## ID: 131 - Nuova eterozigosi composta nel gene NPC1: descrizione di un caso ad esordio tardivo

Domenico Gurnari<sup>1</sup>, Maria Serena Battigaglia<sup>1</sup>, Paolo Laviola<sup>1</sup>, Olivia Florio<sup>1</sup>, Daniela Concolino<sup>1</sup>, Simona Sestito<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatria, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, laboratorio di Malattie Metaboliche Ereditarie e Screening Neonatale

---

### INTRODUZIONE/BACKGROUND

La malattia di Niemann-Pick di tipo C è una rara malattia da accumulo lisosomiale causata da mutazioni sul gene NPC1 o NPC2, con conseguente accumulo di lipidi e colesterolo in diversi organi ed apparati. Lo spettro fenotipico della malattia è estremamente variabile, da forme severe tipiche dell'età infantile a forme più sfumate dell'età adulta. I sintomi classici della malattia includono epatosplenomegalia, solitamente nell'infanzia, disartria, paralisi dello sguardo verticale, deficit cognitivo. Descriviamo il caso di una paziente in cui è stata riscontrata una nuova mutazione missense in eterozigosi composta nel gene NPC1, che mostrava un quadro di NPC ad insorgenza giovanile con un fenotipo sfumato

### METODI/PAZIENTI

Giungeva da noi una paziente di 24 anni, secondogenita di genitori non consanguinei, per inquadramento diagnostico di disturbi neurologici e splenomegalia. Madre e fratello deceduti per cause non note. All'età di 10 anni riscontro di piastrinosi e splenomegalia, per le quali era stata sottoposta ad approfondimenti diagnostici, risultati tutti nella norma tranne la presenza di cellule simil-Gaucher alla biopsia osteomidollare. L'attività enzimatica della b-glucosidasi e l'analisi molecolare risultavano negative. Da sempre riferiti episodi di addominalgia, vertigini e debolezza muscolare. L'esame obiettivo evidenziava disartria, disturbi della motilità oculare, atassia e deterioramento mentale.

### RISULTATI

Gli esami ematochimici effettuati risultavano nella norma eccetto la chitotriosidasi aumentata, l'ecografia addominale confermava la splenomegalia di circa 17 cm. L'NPC score index poneva il forte sospetto di malattia, pertanto, si effettuava il dosaggio degli ossisteroli sierici che risultavano aumentati ed analisi NGS con riscontro di una mutazione missense in eterozigosi composta "c.2873G>A" del gene NPC1 in associazione alla già nota mutazione missense c.3019C>G.

### DISCUSSIONE

Questo caso risulta importante per sottolineare l'importanza di un corretto processo diagnostico in considerazione della notevole variabilità fenotipica, responsabile di mancata diagnosi in età adulta. Uno strumento come il NPC score index può essere utile nell'individuazione della malattia tra i pazienti sospettati al fine di arrivare ad una diagnosi precoce. Quest'ultima, risulta essenziale per iniziare l'unica terapia specifica attualmente in commercio, il miglustat in grado di stabilizzare o rallentare il decorso della malattia.

## ID: 132 - Caratterizzazione clinica e neurofisiologica del disturbo del movimento nei deficit di DHDDS e NUS1

Luca Pollini<sup>1</sup>, Carlo Greco<sup>1</sup>, Maria Novelli<sup>1</sup>, Giorgia Urciuolo<sup>1</sup>, Francesco Pisani<sup>1</sup>, Vincenzo Leuzzi<sup>1</sup>, Serena Galosi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università La Sapienza

---

**Introduzione/Background:** La deidrodolicolo difosfato sintetasi (*DHDDS*) e l'undecaprenil pirofosfato sintetasi 1 (*NUS1*) sono due enzimi implicati nella sintesi del dolicolo, i cui deficit sono stati associati ad un fenotipo neurologico variabile con disturbo del neurosviluppo, epilessia e disturbi del movimento. Sono stati descritti numerosi disturbi del movimento tra cui mioclono, tremore, atassia, corea, distonia e Parkinsonismo, isolati o in associazione. La presenza di un fenotipo motorio così complesso può far sovrastimare la presenza

di alcuni disturbi del movimento a scapito di altri e a scegliere trattamenti non adeguati. L'obiettivo di questo studio è quello di migliorare la caratterizzazione fenotipica in pazienti con deficit di *DHDDS* e di *NUS1*.

**Metodi:** Sono stati selezionati 5 pazienti con disturbo del movimento (4 *DHDDS*, 1 *NUS1*). Sono stati raccolti dati clinici dalle cartelle ed è stato eseguito un esame obiettivo neurologico, una caratterizzazione neurofisiologica con elettroencefalogramma e poligrafia elettromiografica (EEG-EMG) ed analisi del segnale EEG-EMG tramite jerk-locked back-averaging (JLBA) e coerenza cortico-muscolare (CMC).

**Risultati:** I pazienti presentavano clinicamente mioclonie a livello del volto e degli arti e (in 3 casi) tremore d'azione degli arti superiori e inferiori. Quattro pazienti mostravano difficoltà variabili nella marcia (instabilità deambulazione in tandem e frequenti cadute a terra). In tutti i casi, la registrazione EEG-EMG mostrava la presenza di brevi attivazioni muscolari compatibili con mioclono, sia isolate e irregolari che ritmiche ad alta frequenza. L'origine corticale del mioclono è stata dimostrata tramite analisi di JLBA e CMC (positiva in 4 e 2 pazienti, rispettivamente) Il trattamento anti-mioclonico ha migliorato il quadro clinico motorio globale in 2 pazienti (ripresa deambulazione autonoma e riduzione cadute).

**Discussione/Conclusioni:** I pazienti descritti presentano tutti un mioclono corticale del volto e degli arti, che può mimare un tremore e/o causare instabilità della marcia e cadute. Il trattamento del mioclono ha portato alla diminuzione/risoluzione dei disturbi della deambulazione e delle cadute, ridimensionando il ruolo di un possibile disturbo cerebellare nei nostri casi. Una accurata caratterizzazione clinica e neurofisiologica può aiutare a delinearne meglio lo spettro fenotipico nei pazienti con deficit di *DHDDS* e *NUS1* e ad avviare trattamenti sintomatici più efficaci.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 133 - L'importanza dell'approccio internistico nella diagnosi di una malattia metabolica rara.**

**FABIO CHESINI<sup>1</sup>, GIACOMO MARCHI<sup>1</sup>, FABIANA BUSTI<sup>1</sup>, DOMENICO GIRELLI<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

---

Introduzione. Il ritardo diagnostico è un tratto distintivo di molte malattie metaboliche ereditarie, sia per la bassa prevalenza, sia per le manifestazioni multiorgano che portano a coinvolgere numerosi specialisti.

Metodi. Un ragazzo tunisino di 18 anni è stato indirizzato al nostro ambulatorio a causa di un'iperferritinemia inspiegata dall'età di due anni correlata a splenomegalia, trombocitopenia e anemia. Lo striscio di sangue periferico e la BOM non erano risultati diagnostici. Il paziente aveva sofferto di infezioni ricorrenti delle vie respiratorie con otiti, sinusiti e una polmonite e di ulcere cutanee infette degli arti inferiori. Per un edema scrotale con ispessimento cutaneo era stato sottoposto nei primi anni di vita a drenaggio bilaterale senza beneficio. Per l'ispessimento cutaneo alle guance, alle labbra e alle mani, erano state escluse dermatite atopica e angioedema ereditario. I cicli di steroidi e gli antistaminici si erano rivelati inefficaci.

Risultati. Alla nostra visita abbiamo rilevato molteplici dismorfismi: ipertelorismo, sella nasale depressa, assottigliamento del vermiglio, camptodattilia, teleangectasie, ispessimento e ulcere cutanee delle gambe e splenomegalia. Non aveva ritardo di crescita né mentale e nessun disturbo allo scheletro. Gli esami di laboratorio mostravano lieve piastrinopenia, ipergammaglobulinemia policlonale, lieve proteinuria non selettiva, iperferritinemia con normale saturazione della transferrina. È stata eseguita una RM dell'addome che non ha evidenziato lesioni nodulari spleniche e ha escluso accumulo di ferro. Nessun familiare presentava queste manifestazioni. Considerando la presentazione, sospettavamo un disturbo metabolico ereditario ma i test per le sfingolipidosi erano negativi. Abbiamo quindi eseguito un profilo aminoacidico plasmatico che ha mostrato una marcata riduzione dell'idrossiprolina correlata ad una ridotta attività della prolidasi eritrocitaria. Il test genetico ha identificato una mutazione omozigote patogenetica nel gene *PEPD* e confermato la diagnosi di deficit di prolidasi. Meno di 200 casi sono ad oggi descritti. La prognosi è variabile; spesso l'aspettativa e la qualità di vita è compromessa da infezioni gravi e talvolta fatali. Nessun trattamento specifico è attualmente disponibile.

Conclusioni. Lo specialista in medicina interna, grazie alla sua visione olistica del paziente, ha un ruolo cruciale nella diagnosi differenziale e nell'individuazione di una malattia metabolica

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 135 - Leucodistrofia ipomielinizzante in due bambini con perdita di desaturasi sfingolipidica DEGS1**

Agnese De Giorgi<sup>1</sup>, Francesca Nardecchia<sup>1</sup>, Mariateresa Zanobio<sup>2</sup>, TUDP Study Group<sup>4</sup>, Annalaura Torella<sup>2</sup>, Nicola Brunetti-Pierri<sup>3</sup>, Vincenzo Leuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università Federico II, Napoli, <sup>4</sup> Istituto Telethon di Genetica e Medicina (TIGEM), Pozzuoli, Napoli

---

**Introduzione/Background:** Gli sfingolipidi (SL) sono componenti essenziali delle membrane cellulari e della guaina mielinica. Il loro immediato precursore è la ceramide, la cui sintesi de novo è catalizzata dall'enzima  $\Delta 4$ -diidroceramide desaturasi (DEGS1) che converte la diidroceramide (DhCer) in ceramide. *DEGS1* codifica per questo enzima che, se alterato, causa una grave leucodistrofia da depauperamento di sfingolipidi.

**Metodi:** Descriviamo fenotipo clinico e genotipo di due pazienti indipendenti con deficit autosomico recessivo del gene *DEGS1*.

**Risultati:** Il Paziente 1 (PT1) è un ragazzo di 18 anni con esordio precoce di grave encefalopatia epilettica e dello sviluppo, scarso accrescimento somatico, microcefalia, dismorfismi del volto. La paziente 2 (PT2) è una bambina di 6 anni che, dopo un normale sviluppo sino all'età di 12 mesi, ha presentato deterioramento neurologico progressivo esitato in un quadro aposturale con grave ipocinesia, ipotonia, ipomimia, distonia del tronco e spasticità degli arti inferiori. L'interazione sociale e le competenze cognitive sono rimaste relativamente preservate. La RMN encefalo mostrava riduzione volumetrica della sostanza bianca ed ipomielinizzazione. Genotipo. PT1: p.Asp16His associata a delezione dell'allele di origine paterno; PT2: p.Asn255Ser associata a delezione degli esoni 2-3 dell'allele di origine paterno.

**Discussione/conclusioni:** Il deficit di DEGS1 (leucodistrofia ipomielinizzante-18) ad oggi diagnosticato in 28 pazienti, causa grave encefalopatia progressiva con regressione neurologica, nistagmo, distonia e spasticità, epilessia e profondo ritardo di crescita. Un possibile marcatore diagnostico, rilevabile in LC-MS/MS è lo sfingolipide atipico formato con branched sphingoid bases (SPB 18:1(14Z);O2) oltre all'incremento del rapporto diidrosfingolipidi (DhSL)/SL (meno specifico). Il farmaco fingolimod tramite l'inibizione della Ceramide sintetasi potrebbe contrastare il depauperamento di sfingolipidi migliorando il rapporto DhCer/Cer ed offre, confermatane l'efficacia, una possibile opzione terapeutica.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 137 - Sicurezza ed efficacia dell'acetazolamide per il trattamento della sindrome cerebellare in pazienti con PMM2-CDG: la nostra esperienza** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Fabio Pettinato<sup>1</sup>, Lara Cimigliaro<sup>1</sup>, Maria Stella Valle<sup>2</sup>, Matteo Cioni<sup>2</sup>, Annalisa Sechi<sup>3</sup>, Maurizio Scarpa<sup>3</sup>, Rita Barone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, <sup>2</sup> Laboratorio di Neurobiomeccanica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università di Catania, <sup>3</sup> Centro di coordinamento regionale per le malattie rare, Ospedale Universitario di Udine

---

## **Introduzione**

La PMM2-CDG, il più frequente Disturbo Congenito della N-Glicosilazione, si caratterizza per un quadro multisistemico con sindrome cerebellare prevalente. Di seguito all'impiego validato dell'acetazolamide nella PMM2-CDG (Martínez-Monseny et al., 2019), questo studio ha valutato l'efficacia e la tollerabilità dell'Acetazolamide in pazienti affetti da PMM2-CDG per verificarne gli effetti sulla sindrome cerebellare.

## Metodi

Tre pazienti con PMM2-CDG sono stati sottoposti a trattamento con Acetazolamide per os al dosaggio di 10-18,75 mg/Kg/die, con titolazione lenta associata a misurazione del pH ematico durante le prime settimane di terapia, in un periodo compreso tra 6-21 mesi. Misure principali di outcome sono state la Scale for the Assessment and rating of Ataxia (SARA), la Nijmegen Pediatric CDG Rating Scale (NPCRS) e il test della Spirale di Archimede.

## Risultati

Sono stati inclusi 3 pazienti giovani adulti di sesso maschile (età media =  $26,6 \pm 7,1$  anni) con fenotipo clinico moderato-severo. Durante il periodo di studio, non sono stati evidenziati eventi avversi gravi. Un paziente sospendeva la terapia dopo 7 giorni per la comparsa di parestesie agli arti quale possibile effetto collaterale del farmaco. Due pazienti hanno assunto il farmaco per 6 mesi (paziente A) e 1 anno e 9 mesi (paziente B), rispettivamente. I punteggi totali del SARA e della NPCRS post-terapia sono indicativi di riduzione dei sintomi cerebellari con aumento della stabilità posturale e riduzione del tremore: paziente A: SARA score totale da 22,5 a 21,5 e NPCRS score totale da 27 a 22; paziente B: SARA score totale da 19 a 13,5; NPCRS score totale da 21 a 18). Il test della spirale di Archimede ha mostrato una maggiore stabilità del tratto grafico in entrambi.

## Discussione

La somministrazione di acetazolamide ha comportato un miglioramento dei sintomi cerebellari e una lieve riduzione della gravità clinica complessiva in due pazienti trattati per un tempo > 6 mesi. L'acetazolamide è risultata non tollerata in un paziente studiato. Gli effetti a lungo termine dell'acetazolamide nella PMM2-CDG dovranno essere valutati in studi futuri.

## Bibliografia

1.Martínez-Monseny AF, Bolasell M, Callejón-Póo L, et al. AZATAX: Acetazolamide safety and efficacy in cerebellar syndrome in PMM2 congenital disorder of glycosylation (PMM2-CDG). *Ann Neurol.* 2019;85(5):740-751. doi:10.1002/ana.25457

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 139 - SLC35A2-CDG in un paziente con pattern cutaneo Ito-Ipomelanosi like**

Lara Cirnigliaro<sup>1</sup>, Domenico Garozzo<sup>2</sup>, Luisa Sturiale<sup>2</sup>, Angelo Palmigiano<sup>2</sup>, Angela Messina<sup>2</sup>, Rita Barone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UO Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania, <sup>2</sup> CNR, Istituto per i Polimeri, Compositi e i Biomateriali, Catania

---

Background: La SLC35A2-CDG è un disturbo congenito della glicosilazione, causato da mutazioni nel gene X-linked SLC35A2, codificante per il trasportatore di UDP-galattosio nel reticolo endoplasmatico e

nell'apparato di Golgi. La maggior parte delle varianti patogenetiche *SLC35A2* sono monoalleliche missense, de novo, più frequenti nel sesso femminile. Ad oggi sono riportati 68 pazienti con *SLC35A2*-CDG<sup>1-4</sup>, tra cui 10 maschi (15%), le cui caratteristiche cliniche includono: ritardo globale dello sviluppo/disabilità intellettiva, dismorfismi facciali, deficit di crescita, ipotonia, epilessia, anomalie alla RMN encefalo, disfunzioni epatiche, anomalie scheletriche e alterazioni cutanee. In considerazione della paucità di diagnosi nel sesso maschile, riportiamo un paziente con *SLC35A2*-CDG associata a variante nota, ereditata da madre asintomatica. Metodi: Il paziente (12 anni), nato alla 36<sup>o</sup> settimana da genitori sani, non consanguinei, presentava deficit di crescita staturò-ponderale, macrocefalia relativa, ritardo grave dello sviluppo psicomotorio, assenza della comunicazione verbale. All'esame obiettivo si evidenziava macrocefalia, dismorfismi facciali, pectus excavatum, clinodattilia bilaterale del quinto dito, e un pattern cutaneo caratterizzato da ipopigmentazione lineare nevoide lungo le linee di Blaschko agli arti e al tronco (Ito Ipomelanosi-like). Risultati: La RMN encefalo mostrava un'ampia cisterna magna e iperintensità multifocale della sostanza bianca. L'isoelettrofocusing della transferrina sierica risultava nella norma. L'analisi WES rivelava una variante missense in emizigosi nel gene *SLC35A2*, a ereditarietà materna: c.562G>A (p.Gly188Ser), riportata in letteratura<sup>1,3</sup>. L'analisi degli N-glicani sierici mediante spettrometria di massa MALDI-TOF mostrava un pattern non specifico. Discussione: Il fenotipo del paziente è consistente con la diagnosi di *SLC35A2*-CDG, caratterizzato da un ampio spettro di gravità clinica, associato a un profilo di N-glicosilazione variabile<sup>1</sup>, normale in 3 dei 10 pazienti maschi riportati<sup>1,2</sup>. La variante c.562G>A (de novo) è stata descritta come verosimilmente patogenetica in un soggetto di sesso femminile con diagnosi di *SLC35A2*-CDG<sup>3</sup>. Il pattern cutaneo caratteristico Ito-Ipomelanosi like amplia le caratteristiche cutanee riconoscibili in pazienti con *SLC35A2*-CDG. Bibliografia: 1.Quelhas, 2021; 2.Lopes, 2016; 3.Ng, 2019; 4.Vals, 2019

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

**ID: 140 - Regressione neurologica acuta post-febbrile come sintomo d'esordio dell'ipoplasia pontocerebellare di tipo 2D (mutazione SEPSECS): alterata biosintesi delle selenoproteine e disfunzione mitocondriale** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Fabio Pettinato<sup>1</sup>, Fiorella Ciantia<sup>1</sup>, Viviana Marzà<sup>1</sup>, Giorgia Romanello<sup>1</sup>, Rita Barone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

---

## Introduzione

Il gene *SEPSECS* (chr. 4p15.2) codifica per un enzima chiave nella biosintesi delle selenoproteine, molecole essenziali per il funzionamento dei sistemi antiossidanti. Mutazioni *SEPSECS* sono state associate a ipoplasia pontocerebellare di tipo 2D (PCH2D). Descriviamo un paziente con eterozigosi composta nel gene *SEPSECS* includente una nuova variante missense, con regressione neurologica acuta conseguente a un episodio febbrile post-vaccinale come sintomo d'esordio.

## Case report

Bambino di anni 6, affetto da tetraparesi spastica, microcefalia postnatale, strabismo bilaterale convergente e dismorfismi. Prime acquisizioni psicomotorie nella norma. All'età di 6 mesi in seguito a vaccinazione meningococcica e febbre (39°C), presenta un episodio convulsivo con regressione neurologica acuta, con insorgenza di strabismo e ipertono assiale, evoluto in tetraparesi. Lo screening neuro metabolico evidenziava aumentati livelli di lattato ematico e bassi livelli di Acetil-CoA. Si effettuavano risonanza magnetica encefalo (RME) e analisi Whole Exome Sequencing (WES).

## Risultati

La RME ha mostrato molteplici alterazioni della sostanza bianca a livello peri/sopraventricolare e sottocorticale e segni di atrofia pontocerebellare e cerebrale. L'analisi WES ha evidenziato due varianti nel gene *SEPSECS* (NM\_016955.3): NM\_016955.3:c.1143A>G, di origine paterna e NM\_016955.3: c.194A>G (p.Asn65Ser), di origine materna. La prima variante classificata come patogenetica, la seconda non

precedentemente descritta, può essere classificata secondo i criteri ACMG come potenzialmente patogenetica.

## Discussione

La regressione neurologica acuta di seguito ad episodio febbrile indica una possibile disfunzione mitocondriale, consistente col ruolo consolidato delle selenoproteine nel mantenimento del potenziale redox cellulare. Esiste evidenza di un aumento ricorrente di lattato nel sangue o liquor e di un deficit dei complessi della catena respiratoria I, II e IV in pazienti con PCH2D (Anttonen, 2015; Pavlidou, 2016; Ramadesikan, 2022), così come di un aumento della carbonilazione delle proteine cerebrali agli studi post-mortem, segno di stress ossidativo (Ramadesikan, 2022). Il presente studio supporta una possibile relazione causale tra alterazioni nelle pathway di biosintesi delle selenoproteine e disfunzione mitocondriale, descrivendo per la prima volta un paziente con regressione neurologica acuta conseguente alla febbre come fattore di stress catabolico nella PCH2D

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## ID: 146 - ITER DIAGNOSTICO COMPLESSO IN UN NUOVO CASO DI DEFICIT DI PIRUVATO DEIDROGENASI ASSOCIATO A MUTAZIONI DEL GENE FBXL4.

Eleonora Spina<sup>1</sup>, Anna Basile<sup>1</sup>, Rosanna Cordiali<sup>1</sup>, Lucia Santoro<sup>1</sup>, Claudia Nesti<sup>2</sup>, Alberto Burlina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> S.O.D. Clinica Pediatrica, Presidio Salesi, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, Italia, <sup>2</sup> U.O.C. Medicina Molecolare, Malattie Neurodegenerative e Neuromuscolari, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa, Italia, <sup>3</sup> U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie, Centro Interregionale Screening Neonatale Estesio, Azienda Ospedale-Università Padova, Padova, Italia.

---

## INTRODUZIONE

I difetti nel mantenimento del DNA mitocondriale (mtDNA) sono un gruppo di disordini eterogenei caratterizzati da una riduzione del mtDNA e da sintesi proteica mitocondriale difettosa.

Il gene FBXL4 codifica per una proteina essenziale nel mantenimento del mtDNA e nel metabolismo energetico. Mutazioni nel gene FBXL4 sono state associate a una sindrome encefalomiopatica da deplezione di mtDNA 13, un disordine multisistemico severo ad eredità autosomica recessiva descritto in oltre 100 casi, caratterizzato da rallentamento di crescita, encefalopatia, atrofia cerebrale, ipotonia e acidosi lattica persistente.

## CASO CLINICO

Viene proposto il caso di un paziente giunto alla nostra osservazione all'età di 7 mesi per ipotonia, acidosi lattica e ritardo dello sviluppo psicomotorio. A 11 mesi viene inviato c/o l'Unità Malattie Metaboliche di Padova per approfondimenti diagnostici e messo in terapia con bicarbonati per os in seguito a insorgenza di coma acidotico acuto. Sulla base dei parametri clinici e biochimici e del riscontro di marcata riduzione dell'attività enzimatica del complesso della piruvato deidrogenasi (PDH) su fibroblasti cutanei, viene posto il sospetto di deficit di PDH.

Negli anni ha presentato riacutizzazioni di scompenso con lieve acidosi associate a trigger infettivi, crisi epilettiche e nistagmo.

Oggi il paziente ha 21 anni e presenta acidosi persistente, grave compromissione neurologica accompagnata da crisi epilettiche ingravescenti con peggioramento dell'atrofia cerebrale, a fronte di un trattamento plurifarmacologico.

## RISULTATI

Avendo escluso in precedenza mutazioni nei geni più frequentemente associati a deficit di PDH (PDHA1, PDHB, PDHX, DLAT), è stata condotta un'analisi NGS che ha identificato nel gene FBXL4 le mutazioni eterozigoti c.445G>A e c.1543T>C. La prima variante è già stata descritta in letteratura, mentre la mutazione

c.1543T>C non è presente nei database di polimorfismi e altera un aminoacido evolutivamente molto conservato. Studi di caratterizzazione funzionale sui fibroblasti del paziente sono attualmente in corso.

## CONCLUSIONI

Il caso clinico presentato sottolinea l'importanza dell'analisi molecolare nel definire la causa del difetto biochimico di PDH, condizione geneticamente eterogenea. Amplia inoltre lo spettro genetico delle mutazioni nel gene *FBXL4*, condizione che, seppur rara, deve essere considerata in casi di severa acidosi lattica congenita associata ad anomalie neurologiche.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 149 - Risposta al trattamento con sapropterina in tre pazienti con Paraparesi spastica ereditaria 11 (SPG11)**

**Agnese De Giorgi**<sup>1</sup>, Francesca Nardecchia<sup>1</sup>, Maria Novelli<sup>1</sup>, Luca Pollini<sup>1</sup>, Marilina Covuccia<sup>1</sup>, Francesco Pisani<sup>1</sup>, Vincenzo Leuzzi<sup>1</sup>, Serena Galosi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

---

**Introduzione/Background:** Il deficit di SPG11 è la causa più comune di paraparesi spastica ereditaria complessa a trasmissione autosomica recessiva. Si tratta di un disturbo del neurosviluppo a evoluzione neurodegenerativa che comporta, a parte la paraparesi spastica progressiva, deterioramento cognitivo, neuropatia periferica, alterazioni della sostanza bianca e atrofia corticale. La patogenesi della malattia non è del tutto nota. Il gene *SPG11* codifica per la spatascina, una proteina implicata nell'autofagia e nel trasporto assonale.

**Metodi:** Riportiamo la risposta al trattamento con sapropterina (BH4) in 3 pazienti indipendenti con deficit del gene *SPG11*.

**Risultati:** I 3 pazienti (età anni: PT1 39; PT2 30; PT3 28) sono affetti da paraparesi spastica a esordio nel secondo decennio di vita con perdita della deambulazione autonoma all'età di 25 anni (PT2 e PT3). Hanno inoltre manifestato con una progressiva bradicinesia, disartria, disdiadococinesia e deterioramento cognitivo con importante limitazione dell'autonomia personale. Più tardivamente è emersa neuropatia periferica (PT2, PT3) e retinopatia (PT2). In fase avanzata di malattia, la RMN encefalo mostrava un CC sottile (in tutti i pazienti) e alterazioni della bianca (PT2; PT3). Il CSF del PT1 mostrava riduzione di acido omovanillico (HVA) e biopterina. La supplementazione di sapropterina (BH4) (20 mg/kg) determinava in tutti i pazienti un miglioramento del disturbo del movimento, in particolare di bradicinesia, ipomimia, disartria, controllo posturale ed astenia, ed un netto miglioramento del tono dell'umore.

**Discussione/conclusioni:** Alcuni pazienti con deficit di SPG11 hanno un basso livello liquorale di HVA e BH4, la cui causa non è nota. Il trattamento con L-Dopa/carbidopa è riportato in questi pazienti efficace sui sintomi parkinsoniani, sebbene con comparsa di fenomeni on-off. L'aggiunta di sapropterina, in aggiunta alla L-Dopa, sembra poter stabilizzarne l'effetto e quindi migliorare le funzioni motorie. I nostri risultati, benché preliminari, sembrano suggerire un effetto positivo anche della sola supplementazione con sapropterina.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 156 - Effetti della sospensione della terapia enzimatica sostitutiva con Pegzilarginase in 3 pazienti con difetto Arginasi tipo 1**

**Viola Crescitelli**<sup>1</sup>, Martha Faraguna<sup>2</sup>, Roberta Pretese<sup>1</sup>, Cristina Bonfanti<sup>1</sup>, Serena Gasperini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOS Malattie Metaboliche Ereditarie, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>2</sup> Università degli studi Milano-Bicocca

---

**Background:** Il difetto di arginasi tipo 1 è un raro disordine del ciclo dell'urea che porta ad accumulo di arginina e composti guanidinici nel sangue a causa di una errata conversione dell'arginina verso urea ed ornitina. Questo porta ad una malattia debilitante e progressiva con impatto neurologico in termini di spasticità, epilessia, ritardo di crescita e disabilità intellettiva. L'unica terapia al momento disponibile è la dieta ipoproteica con utilizzo di scavenger ma questo non consente di bloccare il deterioramento neuromotorio con conseguente notevole "burden" di malattia. **Metodi:** il nostro centro ha partecipato allo studio internazionale multicentrico PEACE (Pegzilarginase Effect on Arginase 1 Clinical Endpoints), fase 3, randomizzato, doppio cieco (placebo-controlled, clinicaltrials.gov NCT03921541), che ha sperimentato una terapia enzimatica sostitutiva con Arginasi 1 umana (Pegzilarginase) somministrata inizialmente per via endovenosa e poi sottocutanea. **Risultati:** 3 pazienti (età media 12.5 anni) sono stati reclutati, trattati con glicerolo fenilbutirrato, dieta ipoproteica (in media 0.8 g/kg/die tra naturali e sintesi) e terapia antiepilettica; hanno ottenuto buoni risultati sia in termini di sicurezza, normalizzazione dei livelli di arginina, outcome motorio, che di riduzione della spasticità (miglioramento di livello al GMFCS). E' stato possibile inoltre ridurre gli scavenger e contestualmente aumentare le proteine naturali nella dieta. Con la chiusura dello studio PEACE, i 3 pazienti hanno sospeso l'enzima per una durata di 12 mesi con rialzo immediato dei valori di arginina e successivo graduale lento peggioramento clinico in termini di spasticità, riduzione motoria alle prove e maggiore rigidità. E' stato necessario quindi rialzare la terapia a dosaggio iniziale e ridurre nuovamente l'apporto proteico. **Conclusioni:** Questa esperienza ci ha insegnato l'impatto di una nuova chance terapeutica nello scenario di una patologia poco curabile con la dieta e la terapia medica. E' necessario raccogliere ulteriori dati per monitorare l'efficacia della terapia con Pegzilarginasi. Studi a lungo termine ci aiuteranno a comprendere anche se sarà possibile liberalizzare dieta e terapia migliorando non solo l'outcome neuromotorio ma anche la qualità di vita di questi pazienti.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

## **ID: 167 - Evoluzione dell'approccio nutrizionale alla Fenilchetonuria: Importanza dei Micronutrienti**

Rosa Carella<sup>1</sup>, Giulia Paterno<sup>1</sup>, Vito Di Tullio<sup>1</sup>, Filip Cetkovic<sup>2</sup>, Donatella De Giovanni<sup>1</sup>, Albina Tummolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Malattie Metaboliche, Genetica Clinica e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, 70126 Bari, Italia., <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Studente della Facoltà di Dietistica, Università degli studi di Bari Aldo Moro

---

**Background:** Un adeguato apporto di micronutrienti rappresenta la nuova sfida per la dieta dei pazienti affetti da Fenilchetonuria (PKU). Poco si sa sul diverso intake di micronutrienti fornito dalle miscele aminoacidiche per fascia di età. Questo studio analizza i dati di tutte le miscele aminoacidiche attualmente in commercio per PKU.

**Materiali e Metodi:** Settantatre miscele aminoacidiche sono state analizzate per il contenuto di 28 micronutrienti, in 6 fasce d'età. Gli apporti di micronutrienti sono stati calcolati per proteine equivalenti (PE), valutando la variabilità percentuale all'interno di ciascun gruppo. Il confronto con gli RDA (Recommended Daily Allowance) è stato effettuato.

**Risultati:** La fascia di età dai 14 anni in su, è quella con la più elevata variabilità percentuale di quasi tutti i micronutrienti (>500%). Il confronto con i rispettivi RDA, ha rilevato un elevato apporto di alcuni micronutrienti, quali Vitamina A nella maggior parte dei prodotti della fascia 1-3 anni e 8-14 anni, Calcio soprattutto nei prodotti della fascia 3-8 anni, Biotina nella fascia >14 anni e Fosforo nelle formule di partenza 1-6 mesi. Il Sodio e la Colina sono i micronutrienti meno rappresentati. D'altro canto, alcune miscele (9%) sono completamente prive di tutti i micronutrienti e nella maggior parte dei casi (75%) il fluoro è completamente assente.

**Conclusioni:** L'analisi evidenzia un'elevata eterogeneità di approccio ai fabbisogni di micronutrienti e la loro completa assenza in alcune miscele. L'attenta valutazione del contenuto di micronutrienti dovrebbe rientrare tra i criteri di scelta della miscela, favorendo un intervento nutrizionale più completo e mirato.

---

## **ID: 168 - Transizione di pazienti adulti con malattia di Pompe da un centro di riferimento pediatrico a uno dell'adulto: dati dell'esperienza a seguito della creazione di un percorso strutturato**

**Jacopo Venanzi**<sup>1</sup>, Michele Sacchini<sup>2</sup>, Niccolò Campagna<sup>1</sup>, Giulia Ricci<sup>3</sup>, Francesca Torri<sup>3</sup>, Francesca Pochiero<sup>2</sup>, Gabriele Siciliano<sup>3</sup>, Elena Procopio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Health Sciences, University of Florence, Italy, <sup>2</sup> Metabolic and Muscular Diseases Unit, Neuroscience Department, Meyer Children's Hospital IRCCS, Italy, <sup>3</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, Neurological Clinic, University of Pisa, Italy

---

### Introduzione

Grazie all'ampliamento delle opzioni terapeutiche disponibili e al miglioramento delle terapie di supporto, un numero crescente di pazienti con malattia di Pompe (PD) diagnosticata in età pediatrica raggiunge l'età adulta. Si è pertanto resa necessaria l'organizzazione di un percorso di "transizione", ossia un processo strutturato di trasferimento dei pazienti dai centri pediatrici a quelli dell'adulto. La transizione appare necessaria per una maggiore consapevolezza della malattia da parte del paziente, la riduzione dell'intervento genitoriale nella gestione della patologia, la ricerca di un nuovo equilibrio fra la malattia cronica e la vita quotidiana, soprattutto lavorativa, e la possibilità di una gravidanza.

### Materiali e metodi

È stato sottoscritto un accordo fra l'Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Meyer IRCCS e l'AOU Pisana per la gestione e la regolamentazione dei percorsi di transizione dei pazienti affetti da malattie neuromuscolari, per garantire un'assistenza integrata dei percorsi clinico-assistenziali ed una continuità delle cure efficace dall'infanzia all'età adulta. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati relativi ai pazienti con PD transitati dall'AOU Meyer all'AOU Pisana a seguito della sottoscrizione dell'accordo specifico fra le due aziende.

### Risultati

Sono stati transitati in totale 6 pazienti affetti da PD late onset (range di età 21-60 anni, 4 maschi e 2 femmine), di cui 5 in terapia con alglucosidasi al momento della transizione. 5 pazienti sono stati valutati congiuntamente dal pediatra metabolista e dal neurologo presso gli ambulatori dell'AOU Meyer, con successiva presa in carico esclusiva presso il centro dell'adulto. Tali pazienti hanno proseguito regolarmente la terapia e il follow-up multidisciplinare presso l'AOU Pisana. Un'ulteriore paziente, residente in altra regione, è stata invece transitata presso il centro più prossimo al domicilio.

### Conclusioni

Abbiamo elaborato un percorso strutturato di transizione per PD e malattie neuromuscolari. Appare necessario implementare tali percorsi per favorire la gestione del paziente adulto con malattia neuromuscolare cronica nel setting più appropriato per età. Gli aspetti da implementare del nostro progetto sono il maggior coinvolgimento di ulteriori figure assistenziali, la definizione precisa di un "età di transizione", la raccolta strutturata tramite questionari che raccolgano bisogni dei pazienti e relativi pareri riguardo al processo.

---

**ID: 174 - Deficit di CblC e Diabete Mellito: un'associazione atipica** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Federica Ricca<sup>1</sup>, Concetta Irace<sup>2</sup>, Lucy Castaldo<sup>1</sup>, Miriam Corrao<sup>1</sup>, Martina Begucci<sup>1</sup>, Simona Sestito<sup>1</sup>, Daniela Concolino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Pediatria, Università Degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, <sup>2</sup> U.O. Malattie del Metabolismo, Università Degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

**Introduzione** L'ipoglicemia è spesso associata agli episodi acuti di scompenso che possono verificarsi nei pazienti affetti da acidurie organiche. Tuttavia, acidosi metabolica e chetosi con iperglicemia sono caratteristiche biochimiche rare nei pazienti affetti da deficit di CblC, il più comune difetto del metabolismo della cobalamina. Solo in rari casi è stata descritta l'associazione con iperglicemia nei primi mesi di vita e prognosi infausta, ma solo in un caso si trattava di un paziente affetto da metilmalonico acidemia ed omocistinuria, negli altri si trattava di pazienti affetti da metilmalonico acidemia isolata. Viene descritto il caso di un paziente affetto da deficit di CblC che ha sviluppato, in età adulta, iperglicemia con chetoacidosi. **Presentazione Paziente** di anni 32, seguito presso la nostra U.O. dall'età di 7 anni per deficit di cobalamina C. Familiarità negativa per diabete. All'età di circa 2 mesi riscontro di calo ponderale, ipotonia, iporefflessia, torpore subcontinuo, deficit di vitamina B12 con macrocitosi, per cui veniva posta diagnosi di anemia megaloblastica vitamina B12 responsiva. Eseguiva inoltre RMN encefalo, che mostrava difetto di migrazione neuronale di tipo pachigiria. All'età di circa 8 mesi veniva posta diagnosi di deficit di CblC e avviata terapia con acido folico ed idrossicobalamina. All'età di circa 11 mesi comparsa di crisi comiziali, e riscontro di subatrofia del disco ottico bilaterale alla valutazione oculistica. All'età di 31 anni per riscontro di calo ponderale (7 Kg in 15 giorni), poliuria, polidipsia e agitazione psicomotoria si osservava: glicemia 297 mg/dl, emoglobina glicata 13.5%, glicosuria 1000 mg/dl e chetonuria 20 mg/dl; C-peptide 1.3 ng/dl, anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (anti-GAD) e anticorpi del trasportatore 8 dello zinco (ZnT8) negativi. La chetosi era presente già in occasione di precedenti controlli compatibile con la patologia di base. Si effettuava terapia idratante e insulinica sottocute con miglioramento del quadro laboratoristico. Si poneva pertanto diagnosi di diabete mellito ed avviata terapia insulinica multi-iniettiva domiciliare. **Conclusioni** Il meccanismo patogenetico dell'iperglicemia nel contesto delle acidemie organiche rimane poco compreso, sebbene questo potrebbe essere legato all'accumulo di sostanze tossiche nel pancreas con conseguente insulinopenia e diabete. L'insorgenza di tale complicanza non va sottovalutata nel follow up a lungo termine di questi pazi

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

**ID: 177 - Nuova variante di SLC17A5 e anemia iporigenerativa: un case report di malattia da accumulo lisosomiale di acido sialico a esordio infantile**

Francesca Cappozzo<sup>1</sup>, Alessandro La Rosa<sup>2</sup>, Maria Cristina Schiaffino<sup>3</sup>, Elena Gennaro<sup>4</sup>, Francesca Faravelli<sup>5</sup>, Mariasavina Severino<sup>6</sup>, Marina Martinez Popple<sup>7</sup>, Annalisa Madeo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Genova, Italia, <sup>2</sup> U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica ed Endoscopia Digestiva, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia, <sup>3</sup> U.O.C. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia, <sup>4</sup> U.O.C. Genetica Umana, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia, <sup>5</sup> U.O.C. Genomica e Genetica Clinica, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia, <sup>6</sup> U.O.C. Neuroradiologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia, <sup>7</sup> U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia

**INTRODUZIONE** La malattia da accumulo di acido sialico è una rara patologia autosomica recessiva causata da un difetto della sialina, trasportatore di membrana lisosomiale codificato dal gene SLC17A5. Il fenotipo varia da forme letali a esordio precoce (ISSD) con prevalenza <1:1.000.000, a forme lievi (malattia di Salla). Presentiamo un caso di ISSD con una variante mai descritta, associata ad anemia iporigenerativa.

**METODI/PAZIENTI** Genitori non consanguinei. Riscontro intrauterino di oligoidramnios, ridotti movimenti attivi fetali, ventricolomegalia, cardiomegalia, biometria femorale al 1° centile. Nata a 356 SG da

taglio cesareo, alla nascita distress respiratorio e drenaggio con sondino orogastrico di sangue rosso vivo con necessità di trasfusione. Screening neonatale esteso normale. A 2 mesi clinicamente facies con lineamenti grossolani, ipertelorismo, naso a sella, narici anteverse, capelli fini chiari, ipotonia, clinodattilia del V dito, piede equino bilaterale, epatosplenomegalia confermata con ecografia. Riscontrati papilla albinoide al fundus oculi, disostosi multiple alle radiografie, incompleta mielinizzazione, sospetta ipoplasia dei nervi ottici, dismorfismi della linea mediana e dei gangli della base, con incremento del picco di N-Acetil-Aspartato alla RM encefalo, numerosi linfociti vacuolati allo striscio e anemia persistente trasfusione-dipendente, in terapia con eritropoietina.

**RISULTATI** Attività enzimatiche di  $\beta$ -glucosidasi, sfingomielinasi acida,  $\alpha$ -fucosidasi, esosoaminidasi totale,  $\beta$ -galattosidasi, arisulfatasi A e mucopolisaccaridi urinari risultati nella norma. Chitotriosidasi >200 nmol/ml/h in 3 determinazioni. Oligosaccaridi urinari: campione non idoneo per l'età. Analisi molecolare di GNE, NEU1, GNPTAB e SLC17A5: riscontro delle varianti c.1138\_1139del e c.709G>A in eterozigosi composta di SLC17A5 e posta diagnosi di ISSD.

**DISCUSSIONE** La ISSD è una patologia a prognosi infausta. Nel caso presentato è stata identificata la variante c.709G>A, trasmessa dalla madre, non descritta in letteratura. La variante coinvolge un aminoacido conservato della proteina nel dominio transmembrana ed è classificata come verosimilmente patogenetica poiché in eterozigosi composta con la variante nota c.1138\_1139del e il fenotipo clinico è fortemente consistente con la ISSD. Infine, suggeriamo che l'anemia iporigenerativa descritta possa essere una manifestazione della malattia.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 178 - Efficacia della terapia con antipsicotici sui disturbi del comportamento nelle Mucopolisaccaridosi III (MPS III): esperienza da un setting clinico**

Lara Cirnigliaro<sup>1</sup>, Fabio Pettinato<sup>1</sup>, Rita Barone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UO Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania

---

Background: La malattia di Sanfilippo, o MPS III, è una malattia lisosomiale, neurodegenerativa, con deterioramento cognitivo e disturbi del sonno, caratterizzata da disturbo del comportamento, che insorge tra i 2 e i 4 anni<sup>1</sup>. Il trattamento della MPS III è ad oggi sintomatico. Nonostante l'impatto significativo del disturbo comportamentale e del sonno sul funzionamento del bambino e della sua famiglia, le evidenze sull'efficacia e i possibili effetti avversi del trattamento farmacologico dei disturbi del comportamento nella MPS III sono limitate<sup>2-4</sup>. L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia e la sicurezza di farmaci antipsicotici in pazienti con MPS III. Metodi: Sei pazienti (3 M e 3 F, età 6-34 anni) affetti da MPS III (1 MPS III A, 2 MPS III B, 2 MPS III C, 1 MPS III D), sottoposti a terapia con antipsicotici e valutazione del profilo cognitivo e comportamentale tramite scale Wechsler, Leiter-3 e questionari compilati dai genitori (Child Behavior Checklist). Risultati: Tre pazienti in età adulta (17-34 anni) hanno ricevuto terapia con Periciazina (n=1, 10 mg/die), Olanzapina (n=1, 5 mg/die) e Risperidone (n=1, 1 mg/die), quest'ultimo sospeso per la comparsa di iperprolattinemia e tremori e sostituito con Aripiprazolo (2,5-15 mg/die), fino al controllo del disturbo comportamentale. Tre pazienti in età pediatrica (6-11 anni) hanno ricevuto terapia con Risperidone al dosaggio iniziale di 0.125 mg 2 volte al giorno, gradualmente aumentato fino a 0,75 mg /die. In tutti i pazienti studiati si osservava, di seguito alla terapia, progressivo miglioramento dell'irrequietezza motoria, dei comportamenti oppositivi, dell'aggressività e dei disturbi del sonno durante un periodo di follow-up (1-8 anni). Conclusioni: Lo studio evidenzia che la terapia con antipsicotici a basso dosaggio e lenta titolazione è efficace nel controllo dei disturbi del comportamento in assenza di effetti collaterali. Eventuali incrementi posologici dovrebbero essere limitati alla fase di acuzie sintomatologica e valutati per ogni singolo paziente. Il trattamento farmacologico dei disturbi del comportamento nelle MPS III è importante per migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle famiglie; studi di follow-up a lungo termine sono necessari per ampliare la conoscenza sull'uso degli antipsicotici nelle MPS III. Bibliografia: 1. Barone R. et al., 2018; 2. Kalkan Ucar S. et al., 2010; 3. Escolar ML. et al., 2017; 4. Muschol N. et al., 2022.

---

## **ID: 179 - Burden of disease e risposta al trattamento in una coorte monocentrica di pazienti adulti affetti da metilmalonico aciduria con omocistinuria tipo Cbl C**

Edoardo Biancalana<sup>1</sup>, Maria Letizia Urban<sup>1</sup>, Francesca Pochiero<sup>2</sup>, Catia Cavicchi<sup>3</sup>, Marta Daniotti<sup>2</sup>, Silvia Funghini<sup>4</sup>, Sabrina Malvagia<sup>4</sup>, Amelia Morrone<sup>3</sup>, Elena Procopio<sup>2</sup>, Michele Sacchini<sup>2</sup>, Giusi Scaturro<sup>2</sup>, Domenico Prisco<sup>1</sup>, Maria Alice Donati<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, <sup>2</sup> SOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, IRCCS Meyer, Firenze, <sup>3</sup> Laboratorio di Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, IRCCS Meyer, Firenze, <sup>4</sup> Laboratorio Diagnostica delle Malattie del Sistema Nervoso e del Metabolismo, IRCCS Meyer, Firenze

---

**Introduzione** La metilmalonico aciduria con omocistinuria di tipo CblC (*gene MMACHC*) è la più frequente tra le malattie ereditarie del metabolismo intracellulare della cobalamina ed è caratterizzata da alti livelli plasmatici di omocisteina (hcy) e di acido metilmalonico (MMA) associati a bassi livelli di metionina. Gran parte dei casi presenta un esordio neonatale (*early onset*) con quadri estremamente gravi ma esistono forme *late onset*, con esordio successivo e finanche in età adulta, caratterizzate da manifestazioni cliniche più variegata con disturbi psichiatrici acuti o cronici, neuropatia periferica, atassia, glomerulopatia da microangiopatia trombotica, sindrome emolitico-uremica e complicanza vascolari.

**Metodi** È stata condotta un'analisi retrospettiva descrittiva di una coorte di pazienti adulti con Metilmalonico Aciduria con Omocistinuria tipo Cbl C, attualmente afferenti all'ambulatorio delle Malattie Metaboliche dell'adulto dell'AOU Careggi, nell'ambito del progetto di transizione tra IRCCS Meyer e AOUC Careggi. Per ciascun paziente sono stati raccolti dati demografici e clinico-laboratoristici.

**Risultati** Sono stati analizzati 9 pazienti di cui 6 hanno presentato esordio in epoca neonatale. Le forme *late onset* sono state 3, di cui 1 con esordio in età adulta con insufficienza reale acuta sottoposta a trapianto renale. La variante c.271dupA, mutazione comune e severa, è presente in 8 pazienti, di cui 7 come mutazione composta eterozigote e 1 omozigote. La variante c394C>T, associata a forme *late onset*, è presente in un paziente con esordio a 4 anni. I sintomi neurologici (prevalentemente motori) e le manifestazioni psichiatriche sono i segni clinici più frequenti mentre gli eventi vascolari sono rari. Tutti i pazienti ricevono un trattamento con idrossicobalamina im, betaina orale, carnitina e supplementazione di folati. Nessun paziente effettua una dietoterapia. La terapia non consente la normalizzazione dei livelli plasmatici di hcy ( $63.3 \pm 20.3$  umol/l) e di MMA ( $10.8 \pm 12.1$  umol/l).

**Conclusioni** Nella coorte analizzata l'impegno clinico dominante è quello neuro-psichiatrico, con vario grado di disabilità. Le complicanze neurologiche sono stabili mentre il dato maggiore permane per la gestione delle problematiche psichiatriche. Nonostante gli alti livelli plasmatici di hcy gli eventi vascolari sono rari, tuttavia è importante il monitoraggio clinico, biochimico e metabolico per prevenire la comparsa di complicanze ulteriori.

## **ID: 180 - Espansione del fenotipo neuroradiologico della desmosterolosi in un paziente portatore di nuova mutazione nel gene DHCR24: picco lipidico anormale all'analisi di risonanza spettroscopica cerebrale**

Alessandra Verde<sup>1</sup>, Davide Vecchio<sup>2</sup>, Dario Cocciadiferro<sup>3</sup>, Emanuele Agolini<sup>3</sup>, Andrea Villani<sup>4</sup>, Cristiano Rizzo<sup>1</sup>, Sara Boenzi<sup>1</sup>, Andrea Bartuli<sup>2</sup>, Antonio Novelli<sup>3</sup>, Diego Martinelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Divisione di Malattie Metaboliche, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia, <sup>2</sup> Unità di Malattie Rare e Genetica Medica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia, <sup>3</sup> Unità di Ricerca Citogenomica Traslaazionale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia, <sup>4</sup> Unità di Bioinformatica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo Della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia

---

**Introduzione.** La desmosterolosi è una rara malattia della biosintesi degli steroli caratterizzata da anomalie congenite multiple, ritardo della crescita, grave ritardo dello sviluppo, encefalopatia epilettica progressiva e livelli elevati di desmosterolo nei liquidi biologici. La malattia è causata da mutazioni bialleliche nel gene *DHCR24*, che codifica per la 3-β-idrossisterolo Δ-24-reduttasi. *DHCR24* è considerato l'enzima chiave della sintesi del colesterolo nel metabolismo del colesterolo cerebrale poiché catalizza la riduzione del doppio legame Δ-24 degli intermedi sterolici durante la biosintesi del colesterolo. Ad oggi, sono state descritte 15 varianti nel gene *DHCR24*, e 16 pazienti con desmosterolosi. **Metodi.** I dati clinici, biochimici e di imaging sono stati raccolti retrospettivamente dalle cartelle cliniche del probando, previo consenso informato per la pubblicazione. **Risultati.** Il probando è una femmina di 14 anni omozigote per la variante missenso NM\_014762.4:c.506T>C, NP\_055577.1:p.M169T, finora non riportata, diagnosticata all'età di 11 anni per storia di severo ritardo della crescita e dello sviluppo, quadriplegia spastica progressiva, deficit visivo, e livelli di desmosterolo plasmatico pari a 1712 μMol/L (<0.1). La rivalutazione degli esami di RM e Spettroscopia cerebrale ha evidenziato atrofia parenchimale generalizzata, ridotta opercolarizzazione frontale e temporale, ipoplasia del corpo calloso, dei gangli della base, del talamo e del midollo spinale, e presenza di un picco anormale lipidico a livello della corteccia e della sostanza bianca, suggestivo di un diffuso accumulo di lipidi, caratteristica neuroradiologica finora non riportata in letteratura. **Conclusioni.** L'accumulo di lipidi cerebrali rilevato alla spettroscopia 1H-NMR sembra rappresentare un nuovo biomarcatore della desmosterolosi, utile per orientare la diagnosi di questa rara malattia neurometabolica.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

### **ID: 182 - Omocistinuria classica in età adulta.**

Edoardo Biancalana<sup>1</sup>, Maria Letizia Urban<sup>1</sup>, Francesca Pochiero<sup>2</sup>, Marta Daniotti<sup>2</sup>, Silvia Funghini<sup>3</sup>, Amelia Morrone<sup>4</sup>, Elena Procopio<sup>2</sup>, Michele Sacchini<sup>2</sup>, Chiara Ticci<sup>2</sup>, Flavia Tubili<sup>2</sup>, Domenico Prisco<sup>1</sup>, Maria Alice Donati<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, <sup>2</sup> SOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, IRCCS Meyer, Firenze, <sup>3</sup> Laboratorio Diagnostica delle Malattie del Sistema Nervoso e del Metabolismo, IRCCS Meyer, Firenze, <sup>4</sup> Laboratorio di Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, IRCCS Meyer, Firenze; Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università di Firenze

---

**Introduzione** L'omocistinuria classica è un difetto raro del metabolismo dell'omocisteina (hcy) causato da deficit dell'enzima Cistationina-beta-sintasi (CBS). Dal punto di vista biochimico è caratterizzata da alti livelli plasmatici di hcy e metionina (met) e ridotta sintesi di cistationina e cisteina. Le manifestazioni cliniche sono neurologiche (con epilessia e deficit cognitivo di vario grado), oculari (con miopia ingravescente e dislocazione del cristallino), scheletriche (con habitus marfanoide e osteoporosi) e vascolari (con eventi trombotici sia arteriosi che venosi).

**Metodi** È stata condotta un'analisi retrospettiva descrittiva di una coorte di pazienti adulti con Omocistinuria classica, attualmente afferenti all'ambulatorio delle Malattie Metaboliche dell'adulto dell'AOU Careggi, nell'ambito del progetto di transizione tra IRCCS Meyer e AOUC Careggi. Per ciascun paziente sono stati raccolti dati demografici e clinico-laboratoristici.

**Risultati** Sono stati analizzati 8 pazienti adulti. Solo in un caso la diagnosi è stata posta in età infantile (3 anni) per difficoltà nell'alimentazione e ritardo nello sviluppo. In due casi la diagnosi è stata posta in età adolescenziale e in 5 casi in età adulta. La manifestazione che più comunemente ha portato alla diagnosi è stata quella oculare. Solo un paziente ha avuto eventi vascolari recidivanti. In un caso la diagnosi è stata posta in fase di work out per sospetta Sindrome di Marfan in una paziente che presentava dilatazione aortica e caratteristiche fenotipiche tipiche. In una paziente la diagnosi è avvenuta in seguito a screening neonatale positivo per acido metilmalonico nel figlio, secondario a deficit di vitamina B12 materno. Tutti i pazienti sono trattati con piridossina e betaina. 7 pazienti raggiungono il target di hcy < 50 umol/l (e in 2 casi la normalizzazione). Una paziente presenta valori di hcy oltre il range ed ha necessitato di dietoterapia con restrizione di met.

**Conclusioni** Nella corte in esame, composta da pazienti affetti da omocistinuria classica late-onset diagnosticate in epoca pre-screening neonatale, la manifestazione clinico dominante è stata quella oculare, che costituisce un comune sintomo d'esordio. Il trattamento, a base di piridossina e betaina (con

supplementazione di folina e vitamina B12 quando necessaria) consente di ottenere valori di Hcy < 50 umol/l e di evitare complicanze.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

**ID: 183 - Alfa-mannosidosi: storia naturale della malattia** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

**Mara Botti**<sup>1</sup>, Miriam Rigoldi<sup>2</sup>, Anna Bertolini<sup>1</sup>, Annalia Cianflone<sup>1</sup>, Raffaella Mariani<sup>1</sup>, Alberto Piperno<sup>1</sup>, Francesco Canonico<sup>3</sup>, Anna Commone<sup>4</sup>, Graziella Cefalo<sup>5</sup>, Francesca Carubbi<sup>6</sup>, Alessandro Simonati<sup>7</sup>, Maria Letizia Urban<sup>8</sup>, Tommaso Beccari<sup>9</sup>, Rossella Parini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SSD Malattie Rare, Dipartimento Area Medica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>2</sup> Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di ricerche cliniche per le malattie rare "Aldo e Cele Daccò", Bergamo, <sup>3</sup> Dipartimento di Radiologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>4</sup> UOC Tutela della salute mentale e riabilitazione dell'età evolutiva, ASL Roma 2, <sup>5</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, <sup>6</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, AOU Modena, Modena, <sup>7</sup> Dipartimento di Chirurgia, Odontoiatria, Pediatria e Ginecologia, Università di Verona, Verona, <sup>8</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Univeristà di Firenze, Firenze, <sup>9</sup> Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Perugia, Perugia

---

**Introduzione/Background:** L'alfa-mannosidosi è una malattia genetica ultra-rara autosomico-recessiva, da accumulo lisosomiale. La malattia, nella sua forma più frequente, ha un andamento clinico progressivo molto lento. Alcuni pazienti sono stati trattati negli ultimi 20 anni con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con buoni risultati. Da pochi anni è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Molto pochi sono i dati disponibili relativi alla storia naturale a lungo termine di questi pazienti. Presentiamo i dati salienti della storia naturale di 9 pazienti italiani seguiti per un periodo compreso tra 3 e 20 anni (mediana 19 anni).

**Metodi/ Risultati:** I 9 pazienti (3 femmine e 6 maschi) avevano un'età compresa tra 3 e 29 anni al momento della diagnosi e tra 22 e 57 anni al momento dell'ultima visita. I primi sintomi sono stati notati all'età di 1-10 anni. La progressione dei segni e dei sintomi clinici è stata evidente nel corso degli anni. In particolare il numero di sintomi di ogni individuo è aumentato ad ogni decennio di età considerato, il deficit uditivo è peggiorato gradualmente, le abilità motorie si sono progressivamente ridotte. Tutti i pazienti hanno avuto infezioni frequenti e almeno tre hanno presentato infezioni gravi. I sintomi psichiatrici si sono manifestati in tutti i soggetti nella terza decade di vita. Cinque pazienti sono stati trattati farmacologicamente ed hanno risposto al trattamento.

**Discussione/Conclusioni:** L'andamento clinico dei nostri pazienti dimostra la lenta progressione della malattia. Questo ha probabilmente permesso di ottenere buoni risultati anche in pazienti trattati con HSCT con un'età abbastanza avanzata (fino a 10 anni). La ERT può essere efficace nel migliorare la risposta alle infezioni e nel preservare parzialmente l'apparato osteo-articolare. È importante che questi pazienti siano attentamente valutati dal punto di vista psichiatrico, considerato che il trattamento farmacologico si è dimostrato efficace nel migliorare questo aspetto.

---

TOPIC: 3 - Malattie metaboliche ereditarie - clinica

**ID: 184 - UN NUOVO PROFILO GENOMICO IN PAZIENTE PEDIATRICO CON FENILCHETONURIA**

**Giacomo Biasucci**<sup>1</sup>, Maria Iascone<sup>2</sup>, Giulia Bensi<sup>1</sup>, Angela Pozzoli<sup>1</sup>, Melissa Bellini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UO Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, <sup>2</sup> Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

---

**Introduzione**

La Fenilchetonuria (PKU) è una aminoacidopatia congenita a trasmissione autosomica recessiva causata dal deficit di fenilalanina idrossilasi (PAH), enzima che catalizza l'idrossilazione di fenilalanina (phe) a tirosina. Se non prontamente diagnosticata, tale condizione provoca, come noto, una gravissima e progressiva alterazione dello sviluppo neurocognitivo, dovuta agli effetti neurotossici dell'iperfenilalaninemia.

## Caso clinico

Descriviamo il caso di un bambino di 9 anni diagnosticato affetto da PKU al test di screening neonatale (I e II test: phe: 413 e 584  $\mu\text{Mol/L}$ ), nel quale non è stata identificata nessuna mutazione nel gene PAH mediante sequenziamento e MLPA, dopo aver escluso deficit di sintesi e rigenerazione del cofattore tetraidrobiopterina. È secondogenito di genitori consanguinei di etnia Araba, nato alla 39<sup>°</sup> settimana di EG, da parto eutocico, dopo gravidanza normodecorsa; regolare decorso postnatale. Ha una sorella maggiore con ipoacusia ed un fratello minore con ipoacusia ed autismo. Come da linee guida, è stato immediatamente posto in terapia dietetica ad apporto basso e controllato di phe, con tolleranza dietetica pari a 300 mg/die. Nonostante ciò, ha sviluppato un lieve ritardo cognitivo e del linguaggio, con test audiometrici nella norma. Nel corso degli anni, è stato quindi sottoposto ad ulteriori test genetici allo scopo di identificare la base genetica delle alterazioni biochimiche e cliniche. Il cariotipo e l'analisi CGH-Array risultavano nella norma con normale profilo maschile.

## Risultati

Mediante Whole Exome Sequencing si è identificata una variante de novo in eterozigosi nel gene ZFH3, p. (Leu2554\*); con aploinsufficienza di ZFH3 codificante per un fattore chiave nello sviluppo neuronale, che causa una nuova sindrome da disabilità intellettiva sindromica. Successivamente, mediante Whole-Genome Sequencing (WGS) si è identificata una nuova variante profonda intronica in omozigosi nel gene PAH (c.706515del), probabilmente causativa della sua alterazione biochimica, come confermato da precedenti studi funzionali su mRNA.

## Conclusione

Questo è il primo caso descritto di una nuova variante profonda intronica nel gene PAH in omozigosi, identificabile solo con WGS, associata ad una variante de novo del gene ZFH3, probabilmente correlata al ritardo neurocognitivo presente nel nostro paziente.

---

TOPIC: 4 - La psicologia e le malattie metaboliche ereditarie

## ID: 7 - Concordanza tra clinici e genitori nella comunicazione di positività allo screening neonatale per malattie metaboliche e distress parentale

Selena Russo<sup>1</sup>, Marco Bani<sup>1</sup>, Serena Gasperini<sup>4</sup>, Viola Crescitelli<sup>4</sup>, Francesca Menni<sup>2</sup>, Francesca Furlan<sup>2</sup>, Francesco Tagliaferri<sup>2</sup>, Graziella Cefalo<sup>3</sup>, Sabrina Paci<sup>3</sup>, Paola Marchisio<sup>2</sup>, Giuseppe Banderali<sup>3</sup>, Andrea Biondi<sup>4</sup>, Maria Grazia Strepparava<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine and Surgery, University of Milano - Bicocca, <sup>2</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Clinical Metabolic Reference Center, Milan, Italy, <sup>3</sup> Pediatric Department, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, University of Milan, Milan, Italy, <sup>4</sup> Department of Pediatrics, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

---

## Introduzione

La comunicazione di positività allo screening neonatale per malattie metaboliche è un processo che può avere un impatto rilevante sul benessere delle famiglie e che si può accompagnare a condizioni di incertezza in attesa dei risultati dei test di secondo livello. La percezione di severità da parte delle famiglie può influenzare la successiva ricerca di informazioni e la capacità di tollerare l'attesa, è quindi importante che le informazioni fornite dai clinici siano adeguatamente comprese dalle famiglie. L'obiettivo di questo lavoro è misurare il livello di concordanza tra madri e padri nella percezione del livello di severità della condizione clinica alla prima comunicazione presso i centri di malattie metaboliche. Inoltre è stato misurato il livello di concordanza tra la severità percepita dai genitori e quella indicata dai clinici.

## Metodi

All'interno di un più ampio studio longitudinale sull'impatto della comunicazione di positività allo screening neonatale per malattie metaboliche 147 genitori (74 madri e 73 padri) hanno valutato la severità percepita della situazione clinica (su scala Likert da 1 per niente grave a 7 molto grave) e la percezione di controllo sulla salute del figlio (su scala Likert da 1 nessun controllo a 7 molto controllo) a seguito della comunicazione ricevuta. Per gli stessi genitori anche il clinico che ha effettuato la comunicazione ha indicato (in modo indipendente dai genitori) il livello di severità sulla stessa scala.

## Risultati

La concordanza piena tra clinici e genitori è solo del 27%, mentre il 10% dei genitori sottostima e il 62% sovrastima la severità della condizione clinica così come valutata dai clinici. Non ci sono differenze tra madri e padri nella concordanza con i clinici. È stato poi condotto un test Kruskal-Wallis per determinare se la concordanza tra clinici e genitori si riflettesse sul distress percepito dai genitori sia subito dopo la comunicazione che sei mesi dopo. I risultati mostrano che i genitori che sovrastimano la severità mostrano anche maggior livelli di distress ( $\chi^2(2) = 8,142, p = .017$ ) e sintomatologia post-traumatica ( $\chi^2(2) = 8.240, p = .016$ ) subito dopo la comunicazione. Tuttavia a sei mesi non ci sono differenze tra i gruppi ( $\chi^2(2) = 1.241, p = .538$ ).

## Conclusioni

La percezione della gravità clinica da parte dei genitori ha un impatto sul loro livello di distress e dovrebbe essere esplorata in modo approfondito dai clinici che effettuano la prima

---

TOPIC: 4 - La psicologia e le malattie metaboliche ereditarie

## **ID: 91 - Partner, genitorialità e gravidanza in adolescenti e giovani adulti con disturbi metabolici ereditari: uno studio qualitativo.**

Albina Tummolo<sup>2</sup>, Giulia Paterno<sup>2</sup>, Rosa Carella Carella<sup>2</sup>, Livio Melpignano<sup>1</sup>, Donatella De Giovanni<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Direction, Giovanni XXIII Children Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, 70126 Bari, Italy, <sup>2</sup> Department of Metabolic Diseases, Clinical Genetics and Diabetology, Giovanni XXIII Children Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, 70126 Bari, Italy

---

## Introduzione

L'impatto psicosociale della convivenza con un disturbo metabolico ereditario (IMD) sta acquisendo sempre più rilevanza e può avere un impatto significativo sulla pianificazione per il futuro, influenzando le scelte di costruzione della famiglia in adolescenti e giovani adulti. Lo scopo di questo articolo è quello di esplorare il pensiero in relazione a: scelta del partner, genitorialità e gravidanza tra adolescenti e giovani adulti con IMD.

## Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio descrittivo con un approccio qualitativo mediante interviste rivolte ad un campione di 26 pazienti affetti da diversi IMD, individuando quattro temi principali: partner, genitorialità, gravidanza e richiesta di maggiori informazioni.

## Risultati

Più della metà dei partecipanti si sente insicuro riguardo le relazioni sentimentali e per questo si dichiara single, la maggioranza nutre la speranza di avere figli in futuro nonostante la consapevolezza e il timore che anch'essi possano essere colpiti. La maggior parte delle donne si considera in grado di portare avanti una gravidanza alla pari delle altre donne, ma il 50% di esse ritiene necessaria un'assistenza particolare durante tale periodo per far fronte a potenziali scompensi metabolici dovuti ad episodi di vomito causati da nausea, o per supporto nel seguire una dietoterapia più severa ed un monitoraggio più frequente.

## Conclusioni

Tra le donne vi è un maggior bisogno di ricevere informazioni riguardo fertilità e genitorialità legate alla loro condizione rispetto agli uomini. La consapevolezza di essere affetti da un IMD può influenzare le decisioni di vita e le scelte riguardanti la sfera emotiva. L'identificazione precoce delle criticità emerse può migliorare la capacità nel pianificare interventi personalizzati e programmi mirati di supporto a sostegno di tali soggetti.

---

TOPIC: 4 - La psicologia e le malattie metaboliche ereditarie

### **ID: 129 - Correlazione della personalità e dello stress genitoriale con lo stile alimentare e il controllo metabolico in pazienti con Fenilchetonuria trattati precocemente**

**Rossella Bove**<sup>1</sup>, Francesca Nardecchia<sup>1</sup>, Filippo Manti<sup>1</sup>, Sabrina De Leo<sup>2</sup>, Tristan Stevens<sup>1</sup>, Claudia Carducci<sup>3</sup>, Teodosio Giacolini<sup>1</sup>, Francesco Pisani<sup>1</sup>, Vincenzo Leuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Neuropsichiatria infantile, Dipartimento di neuroscienze umane, Università La Sapienza di Roma, Roma, Italia, <sup>2</sup> UOC Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Umberto I, Roma, Italia, <sup>3</sup> Dipartimento di medicina sperimentale, Università La Sapienza di Roma, Roma, Italia

---

## **Introduzione/Background**

La maggior parte delle ricerche sulle problematiche neuropsicologiche e psichiatriche riscontrate nei soggetti con fenilchetonuria trattati precocemente (ETPKU) si è concentrata, finora, sugli effetti diretti dell'iperfenilalaninemia sui disturbi neuropsichiatrici. Un'area di indagine relativamente trascurata è quella degli effetti dei fattori ambientali, come la personalità e lo stress dei genitori, sugli outcome comportamentali dei soggetti ETPKU. Il nostro studio si propone di indagare il profilo di personalità e lo stress dei genitori di pazienti ETPKU e di metterli in relazione con gli stili alimentari e il controllo metabolico dei figli.

## **Metodi**

Sono stati reclutati 21 caregiver principali (madri, età:  $38,2 \pm 4,6$  anni) di pazienti ETPKU (11 maschi e 10 femmine; età compresa tra 1 e 11 anni). Ciascuna madre ha compilato tre questionari self-report, Affective Neuroscience Personality Scale (ANPS), Parenting Stress Index (PSI) e Child Eating Behavioural Questionnaire (CEBQ). I punteggi neuropsicologici e gli indici di controllo metabolico sono stati inclusi nell'analisi statistica.

## **Risultati**

È stata riscontrata una correlazione negativa tra le cure parentali e l'interazione disfunzionale genitore-bambino e una forte correlazione tra quest'ultima e la pignoleria alimentare dei bambini ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ). L'analisi di regressione non ha mostrato alcun miglioramento di questo modello da parte di altre variabili, compreso il controllo metabolico.

## **Conclusioni**

I nostri risultati identificano le basse capacità/attitudini di accudimento (ANPS-Care) del caregiver principale come un fattore associato a relazioni disfunzionali tra genitori e figli e collegano tali relazioni disfunzionali all'outcome comportamentale in ambito alimentare (CEBQ-Food Fussiness) dei pazienti ETPKU. Inoltre, la mancanza di una correlazione con l'indice di controllo metabolico, supporta l'ipotesi che fattori ambientali influenzino gli esiti comportamentali nei pazienti ETPKU.

---

TOPIC: 5 - La dietistica nelle malattie metaboliche ereditarie

### **ID: 39 - Pratiche dietetiche emergenti per la Glicogenosi tipo III in 19 centri italiani**

**roberta pretese**<sup>1</sup>, Sara Parolisi<sup>2</sup>, Giulia Bruni<sup>3</sup>, Alessandra Tavian<sup>4</sup>, Maria Paola Ierardi<sup>5</sup>, Alice Dianin<sup>6</sup>, Giorgia Gugelmo<sup>7</sup>, Juri

Zuvadelli<sup>8</sup>, Simona Salera<sup>9</sup>, Elena Massimino<sup>10</sup>, Christian Loro<sup>11</sup>, Silvia Maria Bernabei<sup>12</sup>, Chiara Pancaldi<sup>13</sup>, Angela Ira Pozzoli<sup>14</sup>, Rosa Carella<sup>15</sup>, Micaela Gentilucci<sup>16</sup>, Sabrina De Leo<sup>17</sup>, Sara Giorda<sup>18</sup>, Stefania Ferraro<sup>19</sup>, Sabrina Paci<sup>8</sup>, Andrea Bordugo<sup>20</sup>

<sup>1</sup> UOS di malattie metaboliche ereditarie, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, <sup>2</sup> UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, <sup>3</sup> Unità Professionale di Dietetica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, <sup>4</sup> SOSD professioni sanitarie tecnico assistenziali - area dietisti e Centro di coordinamento Regionale Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, <sup>5</sup> UOS Centro nutrizionale, IRCCS ospedale pediatrico Gaslini, Genova, <sup>6</sup> Centro Regionale per lo screening neonatale, la diagnosi e la terapia delle malattie metaboliche ereditarie, UOC Pediatria C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, <sup>7</sup> UOC Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedale Università Padova, <sup>8</sup> S.C. Pediatria e Neonatologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milano, <sup>9</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Clinico regionale per lo screening neonatale allargato, Milano, <sup>10</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, <sup>11</sup> UOC Dietetica e Nutrizione clinica, Division of Inborn Error of Metabolic Diseases, Pediatric Department, University Hospital of Padova, Padova, <sup>12</sup> Ospedale pediatrico Bambino Gesù IRCCS Roma SITRA, Dipartimento di nutrizione, <sup>13</sup> Nutrizione Clinica e Metabolismo, IRCCS AOUBO, Bologna, <sup>14</sup> UO. Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Ausl Piacenza, <sup>15</sup> Unità Operativa Complessa di Malattie Metaboliche, Genetica Medica e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII. Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziata, 70126 Bari, <sup>16</sup> U.O.C. Pediatria, Coordinamento Regionale Malattie Rare Ospedale "Santo Spirito" di Pescara, <sup>17</sup> UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane - Sapienza, Università di Roma - AOU Policlinico Umberto I di Roma, <sup>18</sup> S.C. Pediatria, Malattie Metaboliche Ereditarie, A.O.U. Città della Salute e Della Scienza di Torino, <sup>19</sup> U.O. Pediatria Specialistica e Malattie Rare, Università "Magna Graecia di Catanzaro", Catanzaro, <sup>20</sup> Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, ASUFC, Udine

---

**Background:** La Glicogenosi tipo III (GSD3) sembra beneficiare di una dieta iperlipidica iperproteica a basso apporto di carboidrati oppure di una dieta chetogenica (KDTs) ma pochi studi sono attualmente presenti in letteratura. La dieta chetogenica è ampiamente utilizzata nell'epilessie farmaco-resistenti e in alcune malattie metaboliche ereditarie (MME) come i deficit di GLUT1 e di piruvato deidrogenasi, ma la sua applicazione in altre MME non ha protocolli definiti. **Metodi:** Survey ai dietisti/nutrizionisti di 19 centri italiani del gruppo di "dieta e nutrizione" di SIMMESN, per indagare le pratiche dietetiche nella GSD3. **Risultati:** L'84% dei centri (N°16/19) usa KDTs in diverse MME e il 75% (n°12/16) nelle GSD3. Dei centri che seguono le GSD3, il 50% segue adulti e bambini, il 33% solo adulti e il 17% solo bambini. Le diete più utilizzate sono: iperlipidica iperproteica (66% dei centri), dieta chetogenica Atkins modificata (33%), e in % minori la KDT classica o con MCT o a basso indice glicemico o solo iperlipidica. L'83% dei centri è riuscito a prolungare il digiuno notturno o a eliminare completamente i pasti notturni. Il 58% dei centri ha eliminato l'amido di mais dalla dieta. Il cambio dieta/induzione viene svolto al domicilio per il 67% dei centri, mentre il 33% preferisce il ricovero o entrambe le soluzioni. Il 75% dei centri riferisce di non aver rilevato effetti collaterali mentre il 25% ha riscontrato vomito, diarrea, emicrania, costipazione e peggioramento della salute dell'osso. La maggior parte dei centri (83%) prescrive alimenti a fini medici speciali, il 50% usa l'olio MCT ed il 42% usa alimenti arricchiti di MCT. Il 58% dei centri considera come ottimale una chetonemia compresa tra 1-3 mMol/L mentre il 42% non rileva i chetoni. Il 58% prescrive supplementazione di vitamine e minerali, il 25% citrato di potassio, il 17% DHA. Non esiste un protocollo d'emergenza per 58% centri mentre il 42% lo utilizza. **Conclusioni:** Questa survey ha mostrato una enorme varietà di protocolli utilizzati per la GSD3, da diete iperlipidiche iperproteiche con dubbia produzione di chetoni, fino a KDTs simili a quelle usate nelle epilessie farmaco-resistenti. Restano ancora molti quesiti aperti: il reale beneficio dei grassi MCT, il range di chetonemia ottimale da raggiungere e il ruolo dell'amido di mais in un protocollo a basso apporto di carboidrati. E' ancora da definire quale sia il protocollo dietetico ottimale per la GSD3 e i parametri da misurare

---

TOPIC: 5 - La dietistica nelle malattie metaboliche ereditarie

## **ID: 70 - Alimenti a fini medici speciali aproteici e ipoproteici in Italia: contenuto di fibra e confronto con alimenti comuni**

Micaela Gentilucci<sup>1</sup>, Simona Salera<sup>2</sup>, Giorgia Gugelmo<sup>3</sup>, Andrea Bordugo<sup>4</sup>, Giulia Bruni<sup>5</sup>, Alessandra Cipriani<sup>5</sup>, Silvia Coacci<sup>6</sup>, Alice Dianin<sup>7</sup>, Annalisa Finizii<sup>8</sup>, Sabrina Paci<sup>8</sup>, Valentina Pierattini<sup>5</sup>, Martina Tosi<sup>9</sup>, Juri Zuvadelli<sup>8</sup>, Gruppo di Dietetica e Nutrizione<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Coordinamento Regionale Malattie Rare Regione Abruzzo, Ospedale “Santo Spirito” Pescara, <sup>2</sup> Centro clinico di riferimento regionale per lo screening metabolico allargato Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, <sup>3</sup> UOC Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedale Università Padova, <sup>4</sup> Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare ASUFC, Udine, <sup>5</sup> Unità Professionale di Dietetica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, <sup>6</sup> UOSD Diabetologia, AST Fermo, <sup>7</sup> Centro Regionale per lo screening neonatale, la diagnosi e la terapia delle malattie metaboliche ereditarie, UOC Pediatria C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, <sup>8</sup> S.C. Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, <sup>9</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano, <sup>10</sup> Società Italiana per le Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN)

---

## Introduzione

Gli alimenti a fini medici speciali aproteici e ipoproteici (AFMSap) sono cruciali nei pazienti con molte malattie metaboliche ereditarie (MME) per garantire un adeguato apporto calorico, una crescita ottimale e soddisfare il senso di sazietà. I pazienti con fenilchetonuria (PKU) assumono circa il 59-67% delle calorie tramite AFMS e seguono un regime alimentare ricco di carboidrati. Dato l’ utilizzo ampio e prolungato (life-long) di AFMSap, e considerando le potenziali alterazioni del microbiota indotte dal regime dietetico, è fondamentale conoscere la quantità e la qualità delle fibre contenute in questi prodotti.

## Metodi

Sono stati raccolti ed analizzati dati quali-quantitativi sul contenuto di fibra alimentare in 5 categorie di AFMSap disponibili in Italia: Pane (Pn), Pasta (Ps), Biscotti (B), Snack sapidi (S) e Farine (F); i dati quantitativi sono stati confrontati con i corrispettivi dati relativi ad alimenti comuni integrali e raffinati (tabelle di composizione degli alimenti BDA-IEO).

## Risultati

Dei 93 AFMSap analizzati, il 79% è risultato addizionato in fibra alimentare; nel dettaglio, il 100% di Pn e F è risultato addizionato, mentre Ps, B e S sono risultati addizionati rispettivamente per il 56%, 56% e 75%. Ad eccezione di Pn, gli AFMSap presentavano un contenuto di fibre inferiore rispetto ai corrispettivi alimenti comuni integrali (-55%) e raffinati (-31%). L’analisi ha rilevato 19 diversi ingredienti classificabili come fibra alimentare, principalmente idrocolloidi. Il 55% degli AFMSap è risultato integrato con Gomma di Guar, il 47% con Idrossipropilmetilcellulosa, il 41% con Psillio e il 30% con Metilcellulosa. Sono altresì emersi altri tipi di fibra: Fibra di frumento (27%), Cellulosa (17%), Inulina da cicoria (a catena lunga) e Inulina (rispettivamente 13% e 12%).

## Discussione/conclusioni

La diffusa integrazione di fibre negli AFMSap riflette gli sforzi per ottimizzare il profilo nutrizionale di questi alimenti, nonostante persista disparità rispetto agli alimenti integrali comuni e alla qualità degli ingredienti utilizzati per la loro produzione. Gli idrocolloidi sono risultati la categoria più comune di fibre aggiunte, sebbene il loro ruolo come fonte alimentare di fibra non sia ancora stato del tutto indagato. Ciò evidenzia la necessità di ulteriori ricerche per garantire la sicurezza e la soddisfazione delle esigenze dietetiche dei pazienti con MME.

---

TOPIC: 5 - La dietistica nelle malattie metaboliche ereditarie

## ID: 77 - Terapia nutrizionale in due casi di Sindrome di Fanconi-Bickel severa ad esordio neonatale

Alice Dianin<sup>1</sup>, Aurora Favaro<sup>1</sup>, Giulia Rodella<sup>1</sup>, Irene Cunial<sup>1</sup>, Sarah Mirsada Carcereri<sup>1</sup>, Elena Cervesato<sup>2</sup>, Rebecca Scola<sup>2</sup>, Mariavittoria Colella<sup>2</sup>, Giorgio Piacentini<sup>2</sup>, Laura Rubert<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Regionale per lo Screening neonatale, la diagnosi e la terapia delle malattie metaboliche ereditarie, UOC Pediatria C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona

---

**Introduzione:** La Sindrome di Fanconi-Bickel (FBS) è una glicogenosi dovuta a mutazioni patogenetiche del gene SLC2A2 del trasportatore GLUT2, con ampia espressione fenotipica. **Casi clinici:** Un maschio pakistano di 3 anni (P1) omozigote per la mutazione c.952G>A e una femmina marocchina di 8 mesi (P2) omozigote per la mutazione c.1358delG (non riportata in letteratura). Entrambi nati a termine, piccoli per età gestazionale; P2 ha presentato ipoglicemia transitoria. Lo screening neonatale ha mostrato alti livelli di galattosio. Entrambi sono esorditi a 2 settimane di vita con ipoglicemia a digiuno, ritardo della crescita, epatomegalia, ipotonia, disidratazione, lieve acidosi metabolica. Rilevati anche rialzo degli enzimi epatici, disfunzione tubulare prossimale con glicosuria, ipercalciuria, fosfaturia. Dopo la diagnosi è stata avviata una formula priva di galattosio con limitazione del digiuno a 3 ore. A 5 mesi di vita per P1 e a 7 mesi per P2 è stata impostata la nutrizione enterale continua tramite sondino per 24 ore per ipoglicemia ricorrente a digiuno evidenziata anche dal monitoraggio continuo del glucosio, per ritardo di crescita e peggioramento del controllo metabolico. L'apporto calorico e di fluidi richiesto è risultato rispettivamente 3 e 2 volte i normali fabbisogni per età per garantire l'idratazione e la crescita. Considerato lo scarso accrescimento e i nutrienti selezionati per patologia, abbiamo introdotto una formula idrolizzata con integrazione di trigliceridi a catena media e maltodestrine, con necessità di modifiche mensili. Sono stati integrati fosfato, bicarbonato (10-15 mEq/kg) e vitamina D. P1 ha interrotto la nutrizione enterale continua a 2 anni e ora assume pasti frequenti giornalieri più nutrizione enterale notturna. P2 sta mantenendo la nutrizione enterale continua. **Risultati:** La nutrizione enterale è stata fondamentale per garantire un buon controllo glicemico e metabolico. La perdita di elettroliti renali ha richiesto frequenti aggiustamenti terapeutici per evitare l'alto rischio di disidratazione. Nonostante ciò, la crescita è rimasta insoddisfacente (altezza attuale -2/-3 z score). **Conclusioni:** La FBS può avere un controllo metabolico instabile nella prima infanzia, richiedendo un monitoraggio intensivo. La composizione nutrizionale ottimale della formula latte e i fabbisogni specifici per età necessitano di ulteriori studi. La disfunzione renale contribuisce in modo significativo alle complicanze a breve e a lungo termine.

---

TOPIC: 5 - La dietistica nelle malattie metaboliche ereditarie

**ID: 87 - Effetti di una dieta ad alto contenuto di grassi sui meccanismi di insulino-resistenza in un modello murino silenziato per Bag3** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Erika Pizzinato<sup>1</sup>, Beatrice Dufrusine<sup>2</sup>, Aurora Navicella<sup>3</sup>, Enrico Dainese<sup>2</sup>, Vincenzo De Laurenzi<sup>3</sup>, Damiana Pieragostino<sup>3</sup>, Claudia Rossi<sup>3</sup>, Verena Damiani<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Università "G. d'Annunzio" di Chieti Pescara, 66100 Chieti, Italia; Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria, Università "G. d'Annunzio" Chieti Pescara, 66100 Chieti, Italia; Università Telematica "L. Da Vinci" Chieti, Italia, <sup>2</sup> Dipartimento di Bioscienze e tecnologie agro-alimentari e ambientali, Università di Teramo, Teramo, Italia, <sup>3</sup> Center for Advanced Studies and Technology (CAST), Università "G. d'Annunzio" di Chieti Pescara, 66100 Chieti, Italia; Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria, Università "G. d'Annunzio" Chieti Pescara, 66100 Chieti, Italia, <sup>4</sup> Dipartimento di Emat-Oncologia e Terapia Genica e Cellulare, Bambino Gesù Children Hospital, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Roma, Italia

---

**Introduzione:** L'insulina è un ormone fondamentale nella regolazione del metabolismo del glucosio. Il rilascio e l'azione dell'insulina devono soddisfare esattamente la domanda metabolica; infatti, una difettosa secrezione e/o incapacità dei tessuti di rispondere a tale ormone possono indurre insulino-resistenza e sfociare nell'insorgenza del diabete di tipo 2. Abbiamo dimostrato in precedenza che la proteina BAG3 è coinvolta nel meccanismo di secrezione di insulina e che il suo knockout selettivo in cellule beta determina aumento dei livelli circolanti di insulina. Nonostante i topi KO mostrino un normale sviluppo a 24 settimane di età sviluppano insulino-resistenza, in particolare con alterata risposta all'insulina del tessuto muscolare legata tra le altre cose a ridotta espressione di INSR e GLUT4. Si ha inoltre accumulo di glicogeno epatico e glomerulopatia renale. **Metodi:** I topi con KO di BAG3 nelle beta sono stati messi a dieta ricca di grassi (High Fat Diet -HFD) per valutare l'effetto di questa dieta sullo sviluppo di insulino-resistenza. Nello specifico, i topi di 16 settimane sono stati sottoposti ad una HFD per quattro mesi ed è stata valutata la

sensibilità all'insulina tramite di test di stimolazione con iniezione intraperitoneale di glucosio e insulina (IPGTT e IPITT), in associazione con test ELISA di valutazione dei livelli plasmatici di insulina, proinsulina, peptide C e leptina. **Risultati:** I test IPGTT e IPITT nei topi BAG3 $\beta$ KO e nei controlli sono stati eseguiti dopo 8 e 16 settimane di HFD. Il test IPGTT si mostra ugualmente alterato in risposta alla dieta in entrambi i gruppi, mentre si osservano differenze significative nella risposta all' IPITT; infatti, solo dopo due mesi di HFD, i topi Bag3 $\beta$ KO mostrano una diminuzione significativamente inferiore dei livelli di glucosio rispetto ai controlli, indicando una ridotta risposta all'insulina. Inoltre si evidenziano differenze comportamento nei livelli di proinsulina e leptina tra maschi femmine. **Conclusioni:** I risultati preliminari confermano che i topi Bag3 $\beta$ KO rappresentano un valido modello per lo studio dell'insulino-resistenza; e confermano il ruolo una dieta ricca di grassi nell'indurre l'insorgenza dell'insulino-resistenza e portare allo sviluppo più precoce di patologie metaboliche ad essa correlate.

---

TOPIC: 5 - La dietistica nelle malattie metaboliche ereditarie

### **ID: 111 - Effetto di un sostituto proteico a lento rilascio Phe-free sulla composizione del microbiota intestinale di soggetti con Fenilchetonuria. Risultati preliminari dello studio PREMP.**

Elvira Verduci<sup>1</sup>, Maria Teresa Carbone<sup>2</sup>, Sara Parolisi<sup>2</sup>, Chiara Montanari<sup>3</sup>, Juri Zuvadelli<sup>4</sup>, Martina Tosi<sup>5</sup>, Emerenziana Ottaviano<sup>6</sup>, Silvia Ancona<sup>6</sup>, Camilla Ceccarani<sup>7</sup>, Elisa Borghi<sup>6</sup>, Gianvincenzo Zuccotti<sup>3</sup>

<sup>1</sup> U.O.S. Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia; Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, <sup>2</sup> UOSD Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia, <sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia, <sup>4</sup> S.C. Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, Italia, <sup>5</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia; Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, <sup>6</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia, <sup>7</sup> Istituto di Tecnologie Biomediche, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Segrate, Milano, Italia

---

Introduzione: L'approccio dietetico nella fenilchetonuria (PKU) è caratterizzato dall'assunzione di sostituti proteici (SP di L-amminoacidi (AA) privi di fenilalanina (Phe). Per migliorare il metabolismo proteico e minimizzare le fluttuazioni degli AA plasmatici, sono ora disponibili sul mercato PS a lento rilascio che mimano l'assorbimento fisiologico delle proteine naturali. Questo studio si propone di valutare il possibile effetto di un PS a lento rilascio di L-AAs Phe-free sulla composizione del microbiota intestinale nella PKU, poiché non sono disponibili dati scientifici in merito. Metodi: Sono stati arruolati bambini PKU aderenti alla terapia dietetica e che assumevano PS a base di AA standard, in due diversi centri pediatrici italiani (Milano e Napoli). Sono stati esclusi i pazienti che assumevano glicomacropeptide (GMP), biotici, antibiotici o affetti di malattie intestinali nei 3 mesi precedenti. La valutazione clinica, biochimica, nutrizionale e della composizione corporea (bioimpedenziometria) è stata eseguita al basale (t0) e 4 mesi dopo (t1) la somministrazione di almeno il 50% dell'apporto proteico da PS a lento rilascio Phe-free. Al basale e al t1 sono stati raccolti campioni fecali per studiare l'effetto sulla biodiversità del microbiota mediante sequenziamento delle regioni V3-V4 del 16S rRNA batterico. Risultati: Sono stati inclusi 13 bambini PKU, età media di 16 anni, di cui 7 maschi e 6 femmine (7/13). Dal t0 al t1, non sono stati osservati cambiamenti nel BMI e nel BMI-z score. Dal t0 al t1, la glicemia media (mg/dl) è diminuita da 84 a 79 (p=0,104) e l'insulina ( $\mu$ U/ml) da 9,5 a 7,2 (p=0,019), l'HOMA-IR è diminuito da 2,0 a 1,4 (p=0,009), l'HOMA-B è aumentato da 153 a 220 (p=0,277) e il QUICKI da 0,646 a 0,698 (p=0,040). Il genere Anaerobutyricum (Eubacterium hallii) è aumentato con il PS a lento rilascio, dallo 0,7% al 2,5% (p=0,031). È stato riscontrato anche un aumento non significativo dei generi Bifidobacterium e Blautia e una diminuzione di Bacteroides ed Escherichia. Conclusione: In studi preclinici, il genere Anaerobutyricum è stato associato al miglioramento della sensibilità insulinica. Alla luce dell'aumento di malattie croniche non trasmissibili nella PKU, l'uso di PS a lento rilascio, che sembrano avere un impatto positivo sulla composizione del microbiota intestinale e sul metabolismo glucidico, deve essere approfondito con ulteriori studi clinici su coorti più numerose.

---

TOPIC: 5 - La dietistica nelle malattie metaboliche ereditarie

## **ID: 138 - Impatto della dieta chetogenica sulla sindrome da deficit di GLUT1: identificazione dei meccanismi molecolari responsabili dei miglioramenti del fenotipo in pazienti pediatrici**

Alessia Mauri<sup>1</sup>, Letizia Messa<sup>2</sup>, Roberto Previtali<sup>3</sup>, Davide Biganzoli<sup>1</sup>, Maria Cristina Visceglia<sup>1</sup>, Sara Olivotto<sup>3</sup>, Pierangelo Veggiotti<sup>3</sup>, Cristina Cereda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro di Genomica Funzionale e Malattie Rare, Ospedale dei Bambini Buzzi – ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, <sup>2</sup>

Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano, <sup>3</sup> Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Buzzi – ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

---

La sindrome da carenza di GLUT1 (GLUT1-DS; #606777) è una rara condizione neuro-metabolica caratterizzata da epilessia farmaco-resistente. La malattia è causata da mutazioni nel gene *SLC2A1*, che riducono l'apporto di glucosio al cervello, portando a una carenza energetica. La dieta chetogenica (KD), che sostituisce il glucosio con chetoni come fonte di energia, si è dimostrata promettente nel trattamento, ma i meccanismi alla base dei suoi effetti terapeutici rimangono ancora sconosciuti.

Lo studio ha l'obiettivo di identificare le vie molecolari interessate dalla KD nel trattamento di pazienti affetti dalla GLUT1-DS, indagando i cambiamenti epigenetici prima e dopo la dieta.

La piattaforma FIA-MS/MS è stata utilizzata per l'analisi di aminoacidi e acilcarnitine allo scopo di definire lo stato chetonico. L'analisi del trascrittoma è stata eseguita utilizzando il kit Illumina Total RNA e il NS500. L'analisi di espressione differenziale tra le due condizioni è stata condotta utilizzando R DESeq2 e l'analisi di Gene Set Enrichment (GSEA) è stata eseguita utilizzando Cluster Profiler. IsoformSwitchAnalyzeR è il tool utilizzato per l'analisi di eventi di splicing e isoforme alternative.

L'analisi dei metaboliti ha confermato lo stato di chetosi in due pazienti affetti in trattamento con KD. I risultati relativi allo studio del profilo di espressione genica rivelano, come effetto della dieta, importanti cambiamenti epigenetici, la deregolazione nel signaling dei canali ionici e l'attivazione della risposta immunitaria. Inoltre, 4 snRNA sono risultati up-regolati prima del trattamento, mostrando un cambiamento significativo dello splicing tra le due condizioni. L'analisi delle isoforme alternative ha individuato 325 isoforme diverse, e a partire da due indagini in parallelo è stato evidenziato il canale ionico P2X7 in grado di interagire con il trasportatore GLUT1. L'isoforma non codificante P2X7 è up-regolata dopo il trattamento. Questa aumentata espressione potrebbe alterare la trascrizione/traduzione dell'isoforma codificante P2X7 portando in tal modo ad una down-regolazione nel signaling dei canali ionici e alla conseguente riduzione dell'interferone, come osservato dai dati del trascrittoma.

Questo studio preliminare evidenzia alcune vie molecolari interessate dalla KD, la quale sembra avere un effetto sull'espressione del signaling dei canali ionici attraverso la combinazione di cambiamenti epigenetici ed eventi di splicing.

---

TOPIC: 5 - La dietistica nelle malattie metaboliche ereditarie

## **ID: 158 - Sovrappeso e obesità nei pazienti affetti da PKU: ritardo neurologico come possibile fattore determinante**

Juri Zuvadelli<sup>1</sup>, Alice Re Dionigi<sup>1</sup>, Sabrina Paci<sup>1</sup>, Annalisa Finizii<sup>1</sup>, Giorgia Florini<sup>1</sup>, Valentina Rovelli<sup>1</sup>, Raed Selmi<sup>1</sup>, Elisabetta Salvatici<sup>1</sup>, Graziella Silvia Cefalo<sup>1</sup>, Giuseppe Banderali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento della Donna e Materno Infantile, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

---

### **Introduzione**

La terapia dietetica della fenilchetonuria (PKU) prevede una dieta a basso apporto di fenilalanina (Phe). Alcuni aspetti, tra cui un possibile maggiore carico glicemico e il differente profilo di assorbimento degli aminoacidi rispetto alle proteine integre, hanno negli ultimi anni posto dubbi circa la possibilità che l'intervento dietetico possa esporre i pazienti ad un maggior rischio di sviluppare sovrappeso e obesità.

## Metodi

Questo studio preliminare effettua una comparazione per BMI o BMI z-score in soggetti PKU in dietoterapia rispetto ad un gruppo di controllo di soggetti HPA, quindi non in dietoterapia. Sono stati arruolati tutti i pazienti di età superiore a 2 anni di vita in follow-up attivo nell'ultimo anno. Raccolti dati di mutazioni genetiche e classificati attraverso sistema APV-GPV. È stato inoltre creato un sottogruppo di pazienti PKU in base a QI ( $\leq 70$ ;  $>70$  IQ): pazienti con disabilità intellettiva (D-PKU) e con sviluppo cognitivo nella norma (N-PKU).

## Risultati

Sono stati raccolti i dati di 649 pazienti (54% F), di cui 388 PKU and 261 HPA e 354  $<18$  anni, 295  $\geq 18$  anni. Nei pazienti pediatrici, il BMI z-score PKU vs HPA è risultato rispettivamente 0.41 e 0.38 SD ( $p=0.32$ ); negli adulti rispettivamente 24.1 e 23.3 Kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.33$ ). La prevalenza obesità nei pazienti pediatrici PKU e HPA è risultata uguale (8%), mentre negli adulti, suddivisi per disabilità intellettiva presente o assente, il BMI medio è risultato di 27.6 Kg/m<sup>2</sup> nel gruppo D-PKU e 22.4 Kg/m<sup>2</sup> in N-PKU ( $p=0.0005$ ). Nel 34% D-PKU, 7%-N-PKU e 8% HPA il BMI è risultato indicativo di obesità, con un rischio aumentato di 2.6 volte per obesità in D-PKU vs. N-PKU. Nei pazienti affetti da PKU il BMI non risulta correlare alla severità del genotipo né al sesso.

## Conclusioni

Questi dati preliminari risultano suggerire che i pazienti affetti da PKU e in trattamento dietetico non presentino un maggior rischio di sviluppare sovrappeso ed obesità, i cui tassi risultano di fatto sovrapponibili alla popolazione di controllo, in presenza di follow-up nutrizionale adeguato. Emerge al contrario una problematica di sovrappeso in soggetti affetti da disabilità intellettiva, cui deve essere quindi destinata attenzione particolare. L'ottimizzazione della qualità degli AFMS potrebbe fornire in futuro ulteriori miglioramenti in termini di possibili outcomes.

---

TOPIC: 5 - La dietistica nelle malattie metaboliche ereditarie

## ID: 159 - Determinanti di compliance dietetica all'assunzione dei sostituti proteici nei pazienti affetti da PKU

Valentina Rovelli<sup>1</sup>, Annalisa Finizii<sup>1</sup>, Alice Re Dionigi<sup>1</sup>, Graziella Silvia Cefalo<sup>1</sup>, Raed Selmi<sup>1</sup>, Elisabetta Salvatici<sup>1</sup>, Juri Zuvadelli<sup>1</sup>, Sabrina Paci<sup>1</sup>, Giuseppe Banderali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento della Donna e Materno Infantile, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

---

## Introduzione

Il trattamento dietetico costituisce ancora oggi il cardine dell'approccio terapeutico al paziente affetto da PKU. I sostituti proteici (SP) rappresentano una componente fondamentale di tale intervento, e ne viene raccomandata l'assunzione in più occasioni nell'arco della giornata. Una scarsa aderenza alle indicazioni fornite in schema dietetico può determinare una riduzione del controllo metabolico del paziente. Una maggiore comprensione dei motivi per cui il paziente non risulta favorevole al consumo di SP risulta fondamentale per poterlo al contrario ottimizzare.

## Metodi

Obiettivo di questo studio è indagare le abitudini di assunzione di SP e i fattori che tendono a influenzarla attraverso un questionario di raccolta dati sottoposto a pazienti affetti da PKU e  $>18$  anni.

## Risultati

Sono stati raccolti i dati di 38 pazienti (20 F, 18 M, età media 34.4 anni ( $\pm 8.9$  anni), BMI Medio 23.9 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 5$  kg/m<sup>2</sup>). Il 37% dei pazienti mostra scarso controllo metabolico ([Phe]  $> 600$   $\mu\text{mol}$ ), il 53% mostra un controllo metabolico ottimale ([Phe]  $< 600$   $\mu\text{mol}$ ), mentre il 10% non effettua monitoraggi. Sebbene il 92%

dei pazienti dichiarati di assumere SP, di questi ben l'11.4% ammette di non rispettare le indicazioni dietetiche fornite (per frequenza e/o quantità raccomandate). Inoltre, il 20% riferisce di assumere <75% del SP prescritto adducendo come motivazioni: dimenticanza, pigrizia, elevati quantitativi di SP, noia relativa al gusto. In termini di frequenza: 20% dichiara di assumere PS in n. occasioni giornaliere > 3, 34% in 3, 29% in 2 e 17% in 1. Relativamente al prodotto: odore, retrogusto, modifiche nell'alito dopo l'assunzione costituiscono punti cardine (punteggio corrispondente a cattivo/pessimo rispettivamente dal 44%, 37% e 48%).

## **Conclusioni**

Favorire l'aderenza dietetica dovrebbe essere obiettivo principale del trattamento per ogni paziente affetto da PKU. Sviluppare strumenti in grado di motivare il paziente e lavorare su quanto segnalato come problematico deve quindi diventare centrale nell'approccio al paziente stesso.

---