

ETEROGENEITÀ CLINICA DEL DEFICIT MULTIPLO DI ACIL-COA DEIDROGENASI (MADD): ESPERIENZA DI UN CENTRO REGIONALE

Evelina Maines¹, Ilaria Cogo², Marta Camilot³, Francesca Teofoli³, Monica Vincenzi³, Florina Ion-Popa³, Natascia Campostrini³, Andrea Pasini³, Giorgia Gugelmo¹, Alice Dianin¹, Mauro Scarpelli⁴, Andrea Bordugo¹

¹ U.O.C. Pediatria, Centro Regionale per lo screening, la diagnosi e la terapia delle Malattie Metaboliche Ereditarie ed Endocrinologiche, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Verona - Italy, ² U.O.C. Pediatria, Policlinico "G.B. Rossi", Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Verona - Italy, ³ Centro Regionale per lo screening, la diagnosi e la terapia delle Malattie Metaboliche Ereditarie ed Endocrinologiche, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Verona - Italy, ⁴ U.O. Neurologia A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Verona - Italy

Background:

Il deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (MADD) o glutarico aciduria tipo II (GAI) è un difetto dell'ossidazione degli acidi grassi e degli aminoacidi clinicamente eterogeneo che si caratterizza per un continuum fenotipico che va da forme molto severe ad esordio neonatale a forme più lievi ad esordio in età adolescenziale o adulta. La prevalenza della malattia è stimata in 1/200.000. La trasmissione è autosomica recessiva. Lo scopo di questo lavoro è evidenziare l'eterogeneità di presentazione di questa malattia attraverso la descrizione dei casi osservati presso il nostro Centro Regionale.

Presentazione dei casi:

Caso 1: Quintogenito di una coppia di genitori consanguinei. Diagnosi in fase pre-sintomatica attraverso screening neonatale esteso (NBS). Conferma diagnostica e inizio della terapia entro la 9° giornata di vita. All'età di un anno obiettività nella norma, a parte un lieve ritardo dello sviluppo. Questo caso indice ha contribuito alla diagnosi di GAI in 2 sorelle decedute nel primo anno di vita (casi 2 e 3).

Caso 2: Primogenita, deceduta a 12 mesi di vita con grave encefalomiopatia progressiva, insulti ischemici cerebrali, epilessia ed epatomegalia. Alla biopsia muscolare riduzione generalizzata di tutti i complessi della catena respiratoria, in assenza di accumulo di lipidi, per cui era stata sospettata una mitocondriopatia.

Caso 3: Secondogenita, deceduta a 4 mesi di vita per insufficienza multiorgano in seguito ad un episodio di ipoglicemia severa. Biopsia muscolare sovrapponibile a quella della sorella.

Caso 4: Primogenita di una coppia di genitori non consanguinei. Diagnosi in fase pre-sintomatica attraverso NBS. Acilcarnitine plasmatiche nella norma, ma acidi organici urinari e test da carico con palmitato su fibroblasti indicativi di GA2. L'analisi molecolare del gene ETFDH ha evidenziato 2 mutazioni in eterozigosi, una delle quali non ancora descritta in letteratura.

Caso 5: Diagnosi all'età di 13 anni in seguito alla comparsa di episodi ripetuti di vomito, calo ponderale ed iperCKemia. In anamnesi ipoacusia mista bilaterale e ritardo cognitivo lieve. L'analisi molecolare del gene ETFDH ha evidenziato 2 mutazioni in eterozigosi, entrambe non ancora descritte in letteratura.

Caso 6: Diagnosi all'età di 19 anni, in seguito al riscontro nella primogenita, tramite NBS, di un deficit secondario di carnitina. La diagnosi di GA2 nella madre è stata confermata sulla base del profilo degli acidi organici e delle acilcarnitine. Dall'età adolescenziale la signora riferiva saltuari episodi di vomito, facile stancabilità nella marcia e crampi muscolari.

Caso 7: Diagnosi all'età di 50 anni in seguito ad approfondimenti per l'insorgenza di una sindrome tremorigena ortostatica. In anamnesi astenia generalizzata, pregressi episodi di disequilibrio e instabilità posturale. Per il riscontro alla RMN cerebrale di lesioni della sostanza bianca sottocorticale era stata formulata una diagnosi di sospetta malattia demielinizante.

Conclusioni:

La nostra esperienza evidenzia come la presentazione clinica della GAI può essere estremamente variabile, sottolineando come sia sempre necessario mantenere un alto indice di sospetto. Il numero di casi riscontrati presso il nostro Centro suggerisce come la prevalenza stimata potrebbe risentire di casi misdiagnosticati, specie in età adolescenziale o adulta.

Paziente (n°)	1	2	3	4	5	6	7
Età alla diagnosi	9 giorni	Post-mortem (deceduta all'età di 12 mesi)	Post-mortem (deceduta all'età di 4 mesi)	6 giorni	13 anni	19 anni	50 anni
Trigger diagnostico	NBS	NBS paziente n°1, exome sequencing	NBS paziente n°1, exome sequencing	NBS	Vomiti ripetuti, calo ponderale, iperCKemia	Riscontro tramite NBS di deficit secondario di carnitina nella primogenita	Sindrome tremorigena ortostatica
Presentazione clinica	Asintomatico. Ipoglicemia lieve nelle prime ore di vita	Encefalomiopatia, insulti ischemici cerebrali, epatomegalia	Grave crisi ipoglicemica, insufficienza multiorgano	Asintomatica	Ipoacusia mista bilaterale, ritardo cognitivo lieve	Vomiti, facile stancabilità, crampi	Astenia generalizzata, difficoltà nella marcia, instabilità