

**ID: 119 - Nuovo metodo in LC-MS/MS per la determinazione simultanea di colestano, 7-chetocolesterolo e colestano-triolo per la diagnosi precoce e il monitoraggio terapeutico della xantomatosi cerebrotendinea** (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Sara Boenzi<sup>1</sup>, Elisa Sacchetti<sup>1</sup>, Giorgia Olivieri<sup>1</sup>, Roberta Taurisano<sup>1</sup>, Carlo Dionisi-Vici<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

---

## Introduzione

La xantomatosi cerebrotendinea (CTX) è una rara malattia neurometabolica degenerativa, causata da mutazioni nel gene CYP27A1 che codifica per la sterolo 27-idrossilasi, essenziale per la sintesi degli acidi biliari e il cui deficit provoca l'accumulo di colestano (Chol), lo specifico biomarcatore per la diagnosi. I sintomi comprendono segni neurologici progressivi (atassia, ritardo mentale/psicosi), colestasi neonatale, xantomi tendinei, cataratta e cardiopatia ischemica. Il trattamento precoce con acidi biliari migliora radicalmente il decorso clinico della CTX, ma il sospetto diagnostico è spesso tardivo, guidata dalla comparsa degli xantomi nella prima età adulta. Nella CTX risultano elevati anche il 7-chetocolesterolo (7-KC) e il colestano-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triolo (Triolo). Abbiamo sviluppato e validato clinicamente, per la diagnosi e il monitoraggio terapeutico, un nuovo metodo multiplex in LC-MS/MS per la quantificazione simultanea nel plasma di Chol, 7-KC e Triolo

## Metodi

Triolo, 7-KC e Chol sono stati analizzati dopo estrazione in fase liquida attraverso derivatizzazione ad esteri del dimetilamminobutirrato, mediante LC-MS/MS eseguita su uno spettrometro SCIEX4000-QTRAP, in modalità ioni positivi

## Risultati/discussione

Il metodo è stato validato per dimostrare la specificità, la linearità, il recupero, il limite minimo di quantificazione, l'accuratezza e la precisione per i tre analiti in differenti intervalli di concentrazione, variabili da 0.5 a 200  $\mu$ mol/L per il Chol e da 0.5 a 200 ng/ml per 7-KC e Triol. I CV intra e inter-day sono risultati <15% per tutti gli analiti. Dall'analisi ROC, l'area sotto la curva è 0.998 per il Chol, 0.995 per il 7-KC e 1000 per il Triol, indicandone un ottimale valore diagnostico. La validazione clinica è stata effettuata su una paziente che presentava un fenotipo sospetto per CTX (atassia, deficit cognitivo e cataratta), confermato dall'aumento di tutti e tre i biomarcatori: Chol 21.6  $\mu$ M (vn 0.95-5.94), 7-KC 1220 ng/ml (vn 6.2 -40.4), Triolo 2270 ng/ml (vn 1.2-23.7). In trattamento con acidi biliari, parallelamente ad un marcato miglioramento della sintomatologia si è osservata la progressiva riduzione, fino a normalizzazione dopo incremento della terapia, delle concentrazioni plasmatiche dei tre biomarcatori. In sintesi, questo metodo multiplex fornisce uno strumento diagnostico semplice, rapido e non invasivo per la diagnosi biochimica precoce e per il monitoraggio della terapia della CTX.