

PREMIATO COME MIGLIOR POSTER

ACIDEMIA GLUTARICA TIPO 2: NUOVA MUTAZIONE SUL GENE ETFDH IN UN SOGGETTO IDENTIFICATO MEDIANTE SCREENING METABOLICO ALLARGATO

Vincenzi Monica¹, Ion Popa Florina², Camilot Marta^{1,2}, Teofoli Francesca^{1,2}, Dianin Alice³, Wanders Ronald⁴, Waterham Hans⁴, Malvagia Sabrina⁵, Funghini Silvia⁵, Elisabetta Pasquini⁶, Sidoti Grazia³, Lauriola Silvana³, Bordugo Andrea³.

¹Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Università degli studi di Verona, ²Centro Malattie Metaboliche Neonatali, UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, ³Malattie Metaboliche Ereditarie, UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, ⁴Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Emma Children's Hospital, University of Amsterdam, ⁵Laboratorio Diagnostica delle Malattie del Sistema Nervoso e Metaboliche, Screening Neonatale, Biochimica e Farmacologia AOU Meyer, Firenze, ⁶Unità Operativa Dipartimentale Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, AOU Meyer, Firenze.

L'acidemia glutarica di tipo 2 (GA2, MIM 231680) è causata da un difetto nel trasporto degli elettroni delle deidrogenasi flavin adenin dinucleotide (FAD) – dipendenti; le vie coinvolte vanno dall'ossidazione degli acidi grassi, al catabolismo degli aminoacidi ramificati, della lisina, dell'acido glutarico, della colina, etc...

Le mutazioni causative sono state identificate sia nei geni ETFA e ETFB, che codificano rispettivamente per le subunità α e β della flavoproteina trasportatrice di elettroni (electron transfer flavoprotein, ETF), che nel gene ETFDH della flavoproteina ETF:ubiquinone ossidoriduttasi (ETF:QO). Sono state descritte tre varianti cliniche, di cui due ad esordio neonatale, con o senza anomalie congenite, e una ad esordio tardivo, anche in età adulta.

Lo screening metabolico allargato ha consentito l'identificazione di una paziente affetta da GA2, senza anomalie congenite. Oltre al dosaggio delle acilcarnitine su plasma e all'analisi degli acidi organici urinari, è stato eseguito un test funzionale su fibroblasti con U-¹³C-palmitato. La diagnosi è stata completata con l'analisi molecolare dei geni ETFA, ETFB e ETFDH.

Su blood spot alla nascita si è evidenziato un accumulo di acilcarnitine a catena corta, media e lunga, di isovalerilcarnitina e di glutarilcarnitina, anche se l'accertamento diagnostico su plasma non ha riscontrato anomalie. La conferma del sospetto di GA2 infatti deriva dall'analisi degli acidi organici urinari, mentre il risultato del test funzionale su fibroblasti descrive una forma lieve di GA2.

Al momento del sospetto diagnostico la paziente si presentava in buone condizioni generali e con esami biochimici di routine nella norma. È stata posta in dieta normocalorica con ridotto contenuto di lipidi e proteine, e supplementata con riboflavina (100 mg/8h), carnitina (50 mg/Kg/die) e coenzima Q (10 mg/Kg/die). Attualmente presenta parametri auxologici e sviluppo neurologico nella norma.

La risposta alla riboflavina e la tolleranza ai periodi di digiuno, o di variazione della composizione della dieta, sono state valutate con analisi periodiche degli acidi organici urinari e delle acilcarnitine plasmatiche. In due occasioni in cui vi era stata una riduzione dell'apporto calorico, si è assistito ad un'alterazione del quadro biochimico generale e del profilo delle acilcarnitine.

La paziente si è rivelata eterozigote composta del gene ETFDH. La mutazione di origine materna non è riportata in letteratura (p.Gly272Arg). Due software di previsione dell'effetto fenotipico hanno evidenziato una compromissione della funzionalità enzimatica sulla base del codone 272

altamente conservato. L'allele paterno porta una mutazione già identificata in un soggetto con GA2 ad esordio tardivo (p.Pro483Leu), associata ad un fenotipo responsivo alla riboflavina.

Il caso clinico descritto rientra tra i difetti enzimatici a fenotipo lieve, identificati allo screening metabolico allargato, che pongono sfide sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. Un approccio integrato che includa test biochimici, enzimatici e genetici può contribuire alla gestione clinica di tali casi che, pur non evidenziando un fenotipo grave, sollevano importanti quesiti su possibili complicanze in situazioni di stress catabolico.