

Deliberazione n. 1711

Adottata dal Commissario Straordinario in data 29.12.2020

OGGETTO: Proseguimento della ricerca sulle malattie ereditarie del metabolismo nel bambino e di alcuni servizi essenziali connessi, nel periodo marzo 2019 a febbraio 2020. Approvazione Rendicontazione economica e scientifica

PDEL/2020/1879

---

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 29.12.2020 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione.

Il Commissario Straordinario	Dott. Paolo Cannas
Coadiuvato da	
Direttore Amministrativo	Dott. Ennio Filigheddu
Direttore Sanitario	Dott. Raimondo Pinna

S.S.D. Affari Generali Ufficio Delibere

---

La presente Deliberazione prevede un impegno di spesa a carico dell'Azienda Ospedaliera Brotzu

SI  NO

---

Il Commissario Straordinario Dott. Paolo Cannas

Su proposta della SC Contabilità, Bilancio e Controllo di Gestione

PREMESSO che con provvedimento pubblicato nel BURAS n.20 del 5.7.2011 la Regione Sardegna assegna, a decorrere dall'anno 2011, il contributo di cui all'art. 13, comma 15, lettera a), della L.R. n.7 del 2005, e successive modifiche ed integrazioni, a favore della ASL n.8 di Cagliari;

- DATO ATTO che con delibera ASL 802 del 29/06/2015 si è provveduto alla incorporazione all'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" del P.O. Microcitemico "Cao" e che il suddetto Contributo è elencato nell'Allegato 9 (Progetti di Ricerca Sanitaria Finalizzata), quale credito per la AO Brotzu, nonché nell'All.1 all'All.9 (Crediti e Debiti al 30/06/2015 );
- VISTA la Determinazione del Servizio Qualità dei Servizi e Governo Clinico dell'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale n. 1049 prot. n. 22677 del 18/11/2019, con la quale si dispone l'impegno della somma di euro 200.000 favore della Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" a carico del Bilancio Regionale 2019 capitolo SC02.1114, Centro di Responsabilità 00.12.01.06, Missione 13, Programma 02, Macroaggregato 104, PCF U.1.04.01.02.012 (Codice Bilancio 10503 – Codice Gestionale 1538 – Codice Fornitore 6000401) per il sostegno della ricerca sulle malattie ereditarie del metabolismo del bambino.
- VISTA la rendicontazione economica delle spese per lo studio sulle malattie ereditarie del metabolismo nel bambino, presentata dal Dott. Moi, relativa al periodo da marzo 2019 a febbraio 2020 (allegato n.1);
- VISTA la relazione scientifica che si allega al presente atto per costituirne parte integrante e sostanziale (allegato n.2);

Con il parere favorevole del Direttore Sanitario e di quello Amministrativo

#### D E L I B E R A

- a) di approvare la rendicontazione economico-finanziaria relativa alla prosecuzione delle attività di ricerca sulle malattie ereditarie del metabolismo nel bambino e di alcuni servizi essenziali connessi, nel periodo marzo 2019 – Febbraio 2020;
- b) di approvare la relazione scientifica per il periodo marzo 2019 – Febbraio 2020;
- c) di comunicare la presente deliberazione all'Assessorato Regionale dell'Igiene Sanità e dell'Assistenza Sociale per i conseguenti provvedimenti;
- d) di disporre la pubblicazione dell'atto sul sito aziendale [www.aobrotzu.it](http://www.aobrotzu.it)

Il Commissario Straordinario  
Dott. Paolo Cannas

Il Direttore Amministrativo  
Dott. Ennio Filigheddu

Il Direttore Sanitario  
Dott. Raimondo Pinna

DETTAGLI SPESE 2019-2020

DETTAGLIO SPESE PER IL PERSONALE

Mese	MARZO 2019	APRILE 2019	MAGGIO 2019	GIUGNO 2019	LUGLIO 2019	AGOSTO 2019	SETTEMBRE '19	OTTOBRE 2019	NOVEMBRE '19	DICEMBRE 2019	GENNAIO 2020	FEBBRAIO 2020
Estr. Pagamento Collaboratori	mandato n.2505 DEL 22/03/2019	n. 3251 DEL 18/04/2019	mandato n. 4150 DEL 21/05/2019	mandato n. 5158 DEL 20/06/2019	mandato n. 5909 DEL 22/07/2019	mandato n. 6499 DEL 19/08/2019	mandato n. 7173 DEL 20/09/2019	mandato n. 7992 DEL 21/10/2019	mandato n. 8635 DEL 20/11/2019	mandato n. 9669 DEL 17/12/2019	mandato n.nd	mandato n. Nd
Cotza Simona												
<b>totale</b>	<b>1.843,17</b>	<b>1.843,17</b>	<b>1.843,18</b>	<b>1.843,17</b>	<b>1.843,16</b>	<b>1.847,96</b>	<b>1.847,97</b>	<b>1.847,98</b>	<b>1.847,97</b>	<b>1.881,57</b>	<b>1.843,17</b>	<b>1.843,18</b>
Balloi Roberta												
<b>totale</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>
Lampis Rosanna												
<b>totale</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>
Lepori M. Barbara												
<b>totale</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>
Macis M. Doloretta												
<b>totale</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,68</b>	<b>2.814,67</b>
Gaviano Fabrizio												
<b>totale</b>	<b>1.373,09</b>	<b>1.373,08</b>	<b>1.775,24</b>	<b>1.775,23</b>	<b>1.775,21</b>	<b>1.779,84</b>	<b>1.779,82</b>	<b>1.779,83</b>	<b>1.779,83</b>	<b>1.807,85</b>	<b>1.373,09</b>	<b>1.373,09</b>
										<b>TOTALE</b>		<b>€ 202.649,30</b>



**AO Brotzu**



Università di Cagliari  
Direttore Prof. Paolo Moi



REGIONE AUTONOMA  
DELLA SARDEGNA

## Relazione dell'attività scientifica del Progetto Malattie Metaboliche Ereditarie del Bambino per l'anno 2019

### Ottimizzazione della fase preanalitica e analisi risultati nello Screening Neonatale delle malattie metaboliche ereditarie in Sardegna

Referente Scientifico: Dott. Franco Lilliu, Prof. Paolo Moi

Lo screening neonatale delle malattie metaboliche ereditarie è regolato in Italia dalla legge n.167 del 19/08/2016 e dal DM del 13/10/2016. In Sardegna lo screening neonatale è eseguito presso il Centro Regionale di Screening Neonatale, istituito con la DGR n. 18/12 del 05/04/2016 presso l'Azienda Ospedaliera Brotzu, che ha identificato il preciso ruolo dei soggetti coinvolti con la Delibera n.712 del 20/04/2016. Queste normative definiscono quali malattie devono essere ricercate dallo screening neonatale e le modalità pratiche di esecuzione dello stesso (tempi e modalità del prelievo al neonato e del trasporto dei campioni dal punto nascita al centro screening neonatale). I dati anagrafici ed anamnestici dei neonati sono registrati dal centro nascita sull'applicativo "Bipoint", che ne permette la condivisione con il centro screening neonatale, che a sua volta lo utilizza per comunicare i risultati al centro nascita.

Le fasi di esecuzione dello screening neonatale si suddividono in pre-analitica (raccolta a 48-72 ore di vita, spedizione, conservazione e preparazione del campione), analitica (test, controlli di qualità, calibrazione) e post-analitica (valutazione ed interpretazione dei risultati, trasmissione delle informazioni e gestione di pazienti). A livello nazionale, circa 2/3 degli errori diagnostici sono dovuti ad errori nella fase preanalitica.

Il Centro Regionale di Screening Neonatale nel 2019 ha ricevuto 8759 campioni, di cui 79 sono risultati non idonei (25 per campione scarso, 18 eseguiti prima delle 48 ore, 9 per campione raccolto in modo errato, 2 per errori anagrafici importanti). In tutte queste situazioni deve essere ripetuto il prelievo e dovranno essere utilizzati valori di cut-off differenti rispetto a quelli utilizzati per il prelievo a 48-72 ore. I tempi dello screening si allungano con conseguente eventuale riscontro tardivo di patologie che possono essere potenzialmente letali già nei primi 2-3 giorni di vita. Inoltre, l'assenza di percentili specifici per i metaboliti analizzati tardivamente pone problemi di interpretazione dei risultati. Il Centro Regionale di Screening Neonatale ha posto in atto diverse misure per cercare di ridurre al minimo questi errori:

- ha diffuso materiale informativo sulla corretta modalità di esecuzione dei prelievi,
- ha ottimizzato la gestione dei richiami preferendo, laddove possibile, il richiamo per campioni scarsi (avviando cioè, in presenza di qualche spot utile, almeno gli esami più importanti) piuttosto che effettuare richiami per campioni non idonei (ovvero non esaminabili, aspettando



**AO Brotzu**



Università di Cagliari  
Direttore Prof. Paolo Moi



REGIONE AUTONOMA  
DELLA SARDEGNA

quindi l'arrivo di un secondo campione per l'esecuzione dello screening)

- in presenza di errori o incongruenze anagrafiche, l'operatore del Centro Screening ha confrontato i dati riportati nella scheda cartacea con quelli nel foglio di accompagnamento (se scritto a mano), e con quelli riportati nell'applicativo digitale, e ha apportato le opportune correzioni (es.: data nascita riportata sull'applicativo: 30/10/2018, data prelievo indicata 2/10/2018: appare palese che la data prelievo è 2/11/2018). In assenza di utili riscontri, l'operatore ha contattato telefonicamente il punto nascita per una conferma, e ha apportato le correzioni sull'applicativo digitale.

Rispetto agli anni precedenti la percentuale di campioni non idonei si è abbassata notevolmente (0.9% nel 2019 e 1.3-2.3% nei 5 anni precedenti).

In presenza di valore alterato, il prelievo viene ripetuto e possono essere richiesti ulteriori esami per arrivare alla conferma diagnostica. I richiami per sospetto deficit di biotinidasi sono stati 4, in nessuno è stata confermata la patologia. Non è stato necessario eseguire nessun richiamo per sospetta galattosemia. I richiami per sospetta patologia dello screening metabolico esteso sono stati 200, in una paziente è stata posta diagnosi di aciduria argininosuccinica.

A novembre 2019 è stato avviato lo screening neonatale per la fibrosi cistica. I richiami per sospetta fibrosi cistica, nei due mesi di operatività dello screening, sono stati 9, in un paziente è stata confermata la patologia.

Infine, la normativa ministeriale individua alcune categorie di neonati (quali basso peso, pretermine, patologici) ai quali si applicano specifici protocolli di screening specifici che prevedono la ripetizione dello screening in tempi successivi. Nel 2019 i neonati sottoposti a specifici protocolli d'osservazione sono stati 1444 (16%).

### **Diagnosi molecolare di altre malattie Metaboliche: Mucopolisaccaridosi e Oligosaccaridosi**

Referenti scientifici: Dott. Franco Lilliu, Prof. Paolo Moi

Il laboratorio del Centro Regionale di Screening Neonatale è unico riferimento regionale per la diagnosi della mucopolisaccaridosi e oligosaccaridosi ed è dunque riferimento per numerose altre strutture regionali, in modo particolare per le strutture che si occupano di malattie rare e neurologiche, quali la Clinica Pediatrica e altri Centri Clinici di Dismorfologia e Neuropsichiatria infantile di Cagliari, Sassari e Nuoro.

Le Oligosaccaridosi sono dovute ad un deficit enzimatico che provoca un accumulo di oligosaccaridi nei tessuti e nel sistema nervoso. L'escrezione urinaria ne permette il riscontro diagnostico. Nonostante le diverse oligosaccaridosi condividano alcune caratteristiche cliniche tipiche, tra cui dismorfismi facciali e ritardo mentale progressivo, i sintomi di queste patologie sono



**AO Brotzu**



Università di Cagliari  
Direttore Prof. Paolo Moi



REGIONE AUTONOMA  
DELLA SARDEGNA

assai variabili e, nella maggior parte dei casi, non è possibile identificare segni specificamente connessi alla carenza di un determinato enzima. Per questo motivo, la tecnica di screening utilizzata non ha fornito risultati definitivi ma è stata utilizzata come test di primo livello per poi passare al test enzimatico.

Nel 2019 sono stati studiati 52 campioni e la diagnosi non è stata confermata in nessuno dei casi studiati.

### **La Malattia di Wilson**

Responsabili: Dr. Georgios Loudianos, Prof. Paolo Moi

La Malattia di Wilson è un disordine genetico del metabolismo del rame, trasmesso con modalità autosomica recessiva, che comporta un progressivo accumulo di questo metallo nell'organismo. Gli organi coinvolti sono principalmente il fegato, il sistema nervoso centrale e la cornea che vengono danneggiati dall'eccesso del rame, la cui tossicità può provocare dei danni tissutali irreversibili. La diagnosi precoce della malattia è di fondamentale importanza poiché il trattamento, se iniziato precocemente, impedisce l'insorgenza di gravi lesioni. La malattia di Wilson è presente in tutto il mondo ma nella popolazione sarda, dove l'incidenza è di 1:3000 nati vivi, una delle più alte al mondo, lo studio genetico potrebbe essere utilizzato anche in uno screening di massa per la diagnosi e il trattamento precoce della malattia. L'obiettivo di questo progetto in progress è quello di migliorare le strategie di studio della Malattia di Wilson attraverso la ricerca di mutazioni che causano la malattia, definire la loro esatta localizzazione geografica, e studiare la loro associazione ai fenotipi presenti nei pazienti in studio. L'obiettivo ha come scopo ottenere una maggiore comprensione della malattia per portare a un miglioramento della diagnosi, della prevenzione e della terapia. Ad oggi attraverso lo studio genetico abbiamo delineato le basi genetiche della malattia in Sardegna. Abbiamo analizzato 220 pazienti con la malattia e identificato 28 diverse mutazioni. Basandoci su questi dati abbiamo lavorato da qualche anno in collaborazione con il CNR di Cagliari ed abbiamo, in fase di conclusione, elaborato un approccio di screening genetico automatizzato che assieme ad altre malattie genetiche in Sardegna permetterà la diagnosi precoce della malattia di Wilson e la sua prevenzione.

### **Celiachia e deficit di IgA**

Responsabili: Dr. Mauro Congia, Prof. Paolo Moi



**AO Brotzu**



Università di Cagliari  
Direttore Prof. Paolo Moi



REGIONE AUTONOMA  
DELLA SARDEGNA

La celiachia (CD) è una malattia autoimmune con una forte componente genetica ad ereditarietà multifattoriale, studi GWAS hanno infatti identificato circa 40 regioni coinvolte nel determinare l'insorgenza della malattia. A dispetto di un così elevato numero di regioni genetiche coinvolte nella CD la regione responsabile maggiormente del rischio genetico per la CD è il sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) che nell'uomo è denominato HLA.

Nella CD si conoscono una serie di variazioni (o alleli) per alcuni geni HLA di classe II come principali fattori genetici responsabili del rischio di malattia. Nei fratelli e genitori dei probandi c'è un aumento di circa 10 volte del rischio di malattia rispetto alla popolazione generale.

Grazie alla tipizzazione HLA nei familiari di pazienti affetti da CD o in individui con sospetta CD è possibile determinare il rischio genetico a sviluppare la malattia.

La presenza di una delle combinazioni HLA -DQ2, e/o -DQ8 di predisposizione determina un aumento del rischio di celiachia, mentre l'assenza degli stessi geni rende del tutto improbabile lo sviluppo della malattia. Si tratta di un test genetico che pur non avendo un significato diagnostico assoluto può contribuire a risolvere casi dubbi; viene soprattutto utilizzato per il suo significato predittivo negativo in quanto soggetti negativi per DQ2, DQ8 si ammalano molto raramente. L'assenza dei marcatori HLA permette ad esempio di tranquillizzare i familiari degli affetti riconducendo il loro rischio di malattia a valori uguali o addirittura inferiori a quelli della popolazione generale. La tipizzazione HLA ha soprattutto il significato di evitare successivi inutili controlli in soggetti non geneticamente predisposti alla malattia, con il doppio risultato di tranquillizzare coloro che risultino negativi e di alleggerire impegno e costi del follow-up.

Tra le varie condizioni cliniche capaci di incrementare il rischio di sviluppare la malattia celiaca abbiamo il deficit di IgA. Si tratta della più comune tra le cause di immunodeficienza primitiva. In generale la condizione decorre in modo asintomatico, ma in diversi casi i pazienti possono mostrare una maggiore frequenza di infezioni respiratorie, gastroenteriche, di malattie allergiche e malattie autoimmuni tra le quali l'associazione con la malattia celiaca è una delle più frequenti. Anche il deficit di IgA mostra una associazione genetica con alcuni alleli e aplotipi del sistema HLA.

In questo progetto che abbiamo in corso, ma continuerà anche l'anno prossimo, intendiamo identificare nella nostra casistica quanti pazienti celiaci mostrano anche il deficit di IgA. Vogliamo inoltre determinare il genotipo HLA associato al deficit di IgA e verificare eventuali differenze con i più comuni genotipi HLA che conferiscono rischio per la malattia celiaca. Vogliamo infine verificare se il deficit di IgA conferisca rischio aggiuntivo anche per altre patologie autoimmuni oltre alla malattia celiaca.



**AO Brotzu**



Università di Cagliari  
Direttore Prof. Paolo Moi



REGIONE AUTONOMA  
DELLA SARDEGNA

### **Attività scientifica del servizio di Genetica Clinica e Malattie del Metabolismo**

Responsabili: Dott.ssa Monica Marica, Consolata Soddu e Marta Balzarini

L'ambulatorio di Genetica Clinica, di cui sono responsabili le Dottoresse Monica Marica e Consolata Soddu, ha in carico numerosi pazienti affetti da malattie rare. In particolare sono riferiti a questo ambulatorio da tutta la Sardegna pazienti con dismorfie fisiche, che sono spesso conseguenza di malattie metaboliche o di difetti genetici e citogenetici complessi. Inoltre, è centro accreditato a livello regionale per la neurofibromatosi, la sclerosi tuberosa, patologie neurodegenerative, malattie neuromuscolari, ritardi mentali aspecifici e sindromici, malattie genetiche dell'apparato scheletrico.

Nell'ambito di questa attività i dirigenti svolgono anche attività di tutoraggio per gli le tesi degli studenti di Medicina e Chirurgia e specializzandi in Pediatria e Genetica tra le quali si segnalano nel 2019 :

Presentazione di un caso di MPS 4 (Sindrome di Morquio), diagnosticato nell'ambulatorio di Genetica Clinica dell'Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao" a febbraio 2018, all'età di tre anni e sette mesi, dopo tanto peregrinare in diversi ambulatori specialistici senza mai arrivare alla diagnosi specifica. Posto il sospetto clinico di sindrome di Mucopolisaccaridosi per la presenza di petto carenato e scarso accrescimento viene eseguito il dosaggio quantitativo dei mucopolisaccaridi urinari, che risultano aumentati (179 µg GAG/mg con range di riferimento 22-86).

Nel sospetto di Mucopolisaccaridosi di Morquio viene testata l'attività enzimatica su DBS, con un risultato di N-acetil-galattosamina-6-solfato pari a 0.0 micromoli/L/h.

Tale dato è stato confermato mediante studio dell'attività enzimatica su fibroblasti, dopo esecuzione di biopsia cutanea e messa in coltura delle cellule. Il dosaggio dell'attività dell' N-acetil-galattosamina-6-solfatasi mostrava una totale assenza dell'enzima, indicativa di Mucopolisaccaridosi IVA (S. di Morquio).

L'analisi molecolare del gene GALNS evidenziava una condizione di omozigosi per la mutazione c.1 A>G (p.Met1) del gene GALNS confermando la diagnosi di Mucopolisaccaridosi IV per cui il piccolo ha iniziato la terapia enzimatica sostitutiva con Vimizim® 1 mg/ml (Elosulfase alfa) al dosaggio di 2mg/Kg, una volta alla settimana.

In una seconda tesi di specializzazione in genetica si descrive uno studio il cui obiettivo è stato quello di valutare la percentuale di diagnosi molecolare nei pazienti con sospetta malattia genetica e di individuare eventuali fattori predittivi presenti in epoca pre e post- natali di successo diagnostico.





**AO Brotzu**



Università di Cagliari  
Direttore Prof. Paolo Moi



REGIONE AUTONOMA  
DELLA SARDEGNA

Dallo studio, in accordo con la letteratura scientifica, emerge che la possibilità di giungere a una diagnosi genetica è influenzata dalla presenza di segni caratteristici, soprattutto all'interno di quadri complessi, in grado di guidare l'approccio diagnostico attraverso la scelta del miglior percorso analitico per ogni tipo di condizione in esame.

La precocità dell'esordio della storia clinica del paziente, compresa la sua storia prenatale, influenza altresì la possibilità di avere un maggiore successo diagnostico.

Il raggiungimento della diagnosi genetica è fondamentale per fornire la prognosi e la sorveglianza più adeguata per il paziente, infatti un adeguato *follow up* è di importanza fondamentale per assistere in maniera ottimale bambini con patologia complessa e cronica multiorgano e per le malattie metaboliche ereditarie ad interessamento pediatrico; la diagnosi genetica permette inoltre di migliorare la conoscenza sui meccanismi patogenetici alla base della clinica accedere alle nuove terapie come nel caso delle terapia enzimatica sostitutiva nei pazienti con malattie metaboliche e i nuovi farmaci per le malattie neuromuscolari come la SMA e la Distrofia muscolare di Duchenne che rendono necessaria una diagnosi in tempi rapidi per potere iniziare precocemente terapie salvavita o la terapia genica già disponibile per diverse condizioni genetiche note. La diagnosi delle basi genetiche di alcune malattie permette lo studio di nuovi farmaci e apre a nuove prospettive terapeutiche, in un numero sempre crescente di pazienti.

Queste informazioni hanno un'importante rilevanza anche nel lavoro di definizione delle possibili correlazioni tra genotipo e fenotipo alla luce della crescente conoscenza del difetto di base di varie patologie.

In un altro lavoro, nell'anno 2019, sono stati analizzati i diversi genotipi che correlano con la Sindrome di Bardet-Biedl evidenziando un alta variabilità clinica e genetica. La caratterizzazione molecolare dei pazienti è d'aiuto per valutare la correlazione genotipo-fenotipo e predire la severità della condizione genetica nella direzione di cercare una medicina personalizzata e lo sviluppo di potenziali terapie per i pazienti con BBS. La collaborazione tra i vari centri è stata fondamentale per raccogliere le migliori informazioni sulla genetica e la clinica in una coorte estesa di pazienti, esitando in un lavoro scientifico pubblicato nella rivista *Ital J Pediatr.* 2019

Durante il 2019 i dirigenti del gruppo della Genetica Clinica hanno partecipato ad uno studio multicentrico che ha coinvolto numerosi centri Italiani referenti nazionali per le malattie neuromuscolari (Professor Bertini del BB Gesù di Roma, Professor Mercuri del gemelli di Roma , Professor Nigro a Napoli, Professoressa Ferlini a Ferrara più numerosi centri Italiani). Questo studio nasce dalla necessità di creare un Network Italiano per le malattie neuromuscolari che migliori la qualità dell'assistenza dei pazienti e la diagnosi precoce. Il lavoro evidenzia le differenze nel quadro mutazionale nelle varie regioni, con un quadro peculiare delle mutazioni Sarde,



**AO Brotzu**



Università di Cagliari  
Direttore Prof. Paolo Moi



REGIONE AUTONOMA  
DELLA SARDEGNA

l'importanza di una caratterizzazione molecolare precisa è fondamentale alla luce delle nuove terapie correlate ai diversi genotipi.

Questi lavori sono stati pubblicati nelle seguenti riviste peer reviewed:

- Mutation profile of BBS genes in patients with Bardet-Biedl syndrome: an Italian study.

Manara E, Paolacci S, D'Esposito F, Abeshi A, Ziccardi L, Falsini B, Colombo L, Iarossi G, Pilotta A, Boccone L, Guerri G, Marica M, Balzarini M, Maltese PE, Buzzonetti L, Rossetti L, Bertelli M. Ital J Pediatr. 2019 Jun 13;45(1):72. doi: 10.1186/s13052-019-0659-1.

- The Genetic Landscape of Dystrophin Mutations in Italy: A Nationwide Study

Neri M., Rossi R. Guaralandi F., Cau M., Marica M., E. Bertini, D'Amico A., Ergoli E., Politano L., Torella A., Nigro V., Mercuri E., A. Ferlini  
Frontiers in Genetics Vol.11 , 03 March 2020

Durante il 2019 i dirigenti della Genetica Clinica hanno partecipato alla scrittura di lavori presentati come abstract a convegni scientifici:

Caratteristiche epilettologiche ed EEG in pazienti sardi con mutazione del gene PTEN presentato al 42° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia

Clinical diagnosis of mps: think treatable diseases first (in pubblicazione) Euro Mediterranean Biomedical Journal

*Inoltre segnaliamo l'attività di diffusione delle comoscienze partecipando a diversi corsi in qualità di docenti con l'intento di allertare i medici su patologie rare e metaboliche per le quali la collaborazione con le varie figure nell'ambito della pediatria è necessaria per fornire gli strumenti più adeguati per la diagnosi precoce o nell'ambito di un sospetto clinico inviare il paziente al centro di riferimento:*

4° Congresso Regionale di Area Pediatrica: Le reti in pediatria

*Screening precoce delle malattie neuromuscolari nel bambino: dal PLS allo specialista di malattie rare*

Congresso Regionale sulle Malattie rare in Sardegna: La presa in carico dei pazienti affetti da malattia rara. Cagliari 20 settembre 2019

10° Congresso Regionale FINP Sardegna: "La malattia di Pompe dalla diagnosi alla terapia"  
Cagliari 18 Maggio 2019

Congresso SINP (Società Italiana di Neurologia Pediatrica): Malattia di Pompe  
Cagliari 23 Marzo 2019



**AO Brotzu**



Università di Cagliari  
Direttore Prof. Paolo Moi



REGIONE AUTONOMA  
DELLA SARDEGNA

XII Giornata Mondiale di malattie rare: Focus su mucopolisaccaridosi

Sassari 1 Marzo 2019

### **Definizione di un caso clinico di malattia metabolica lisosomiale.**

In un paziente ricoverato nella Clinica Pediatrica per un ritardo dello sviluppo psicomotorio e segni dismorfici grossolani del volto abbiamo sospettato una malattia metabolica da difetto enzimatico lisosomiale. Abbiamo perciò eseguito l'analisi dell'attività enzimatica della  $\beta$ -esosaminidasi A, che è risultata bassissima 1.7 nmoli/mg/h (vr: 76+/- 8.2) indicando che il piccolo era affetto da malattia di Tay Sachs ad esordio infantile, una malattia molto frequente nella razza ebraica, ma molto rara in Sardegna. Per scopi di prevenzione, abbiamo successivamente ricercato anche il difetto molecolare con l'analisi della sequenza genica del gene HXA, in cui abbiamo riscontrato la presenza della variante missenso (c.863G>T (pG288V) in apparente omozigosi. La mutazione è stata confermata allo stato eterozigote in entrambi i genitori, che risultano portatori sani dello stesso difetto pur non essendo tra loro consanguinei. Purtroppo la malattia non si giova di alcuna terapia farmacologica ed ha una prognosi di vita precocemente sfavorevole, portando all'exitus del piccolo paziente entro l'anno di vita.

La conoscenza della mutazione consentirà ai genitori di poter eseguire diagnosi prenatale in una eventuale successiva gravidanza.

L'attività diagnostica e clinica presso l'ambulatorio di genetica clinica nel 2019 ha permesso di eseguire uno screening metabolico in circa 100 pazienti con sospetta malattia metabolica senza diagnosi, e portato alla diagnosi di altre patologie metaboliche:

1. Una paziente affetta da Sindrome di Leigh da mutazione del gene mitocondriale MTTL2, la cui descrizione è stata riportata in un poster al 4 congresso regionale SIP Sardegna il 5-16 NOVEMBRE 2019 a CAGLIARI col titolo:

**SINDROME DI LEIGH: FENOTIPO ETEROGENEO DI DISFUNZIONE MITOCONDRIALE**

F. Guerra 1 , E. Curridori 1 , E. Flore 2 , M. Balzarini 3 , C. Soddu 3 , M. Marica 3 , P. Moi

2. una paziente affetti da malattia dei neurotrasmettitori (aciduria 4-OH butirrica), causata da una mutazione di nuova descrizione pubblicata nell'articolo:

Novel mutations in two unrelated Italian patients with SSADH deficiency. Balzarini M, Rovelli V, Paci S, Rigoldi M, Sanna G, Pillai S, Asunis M, Parini R, Ciminelli BM, Malaspina P. Metab Brain Dis. 2019 Oct;34(5):1515-1518



**AO Brotzu**



REGIONE AUTONOMA  
DELLA SARDEGNA

Folinic acid treatment in Kearns-Sayre syndrome: current approach. M. Limone<sup>1</sup>, M. Rossano<sup>1</sup>, F. Guerra<sup>1</sup>, E. Flore<sup>2</sup>, M. Balzarini<sup>3</sup>, L. Boccone<sup>3</sup>, M. Marica<sup>3</sup>, P. Moi<sup>3</sup>.  
J Pediatr Neonat Individual Med 2017; Oct Vol. 7- n2/2018

A metabolic rare cause of failure to thrive: diagnostic approach and disease course. F. Guerra<sup>1</sup>, E. Curradori<sup>1</sup>, E. Flore<sup>2</sup>, M. Balzarini<sup>3</sup>, M. Marica<sup>3</sup>, P. Moi<sup>3</sup>.  
J Pediatr Neonat Individual Med(2019) Vol 8, N 2

Distrofinopatie: considerazioni sullo stato di portatrice. F. Guerra, M. Rossano, E. Curradori, E. Flore, M. Balzarini, M. Marica, P. Moi, Riflessioni in Pediatria, Supplemento Specialità e Professione in Pediatria, Febbraio 2019

### **Relazioni a convegni**

Malattie Rare: focus su Mucopolisaccaridosi  
Sassari 1 Marzo 2019  
4° Congresso Regionale di Area Pediatrica:

Le reti in pediatria  
Screening precoce delle malattie neuromuscolari nel bambino:  
dal PLS allo specialista di malattie rare  
Congresso Regionale sulle Malattie rare in Sardegna  
La presa in carico dei pazienti affetti da malattia rara  
Cagliari 20 settembre 2019

10° Congresso Regionale FINP Sardegna  
“La malattia di Pompe dalla diagnosi alla terapia”  
Cagliari 18 Maggio 2019  
Congresso SINP (Società Italiana di Neurologia Pediatrica)  
Malattia di Pompe  
Cagliari 23 Marzo 2019  
XII Giornata Mondiale di malattie rare  
Focus su mucopolisaccaridosi  
Sassari 1 Marzo 2019