

## DIFFICOLTÀ NELLA DIAGNOSI PRENATALE DI MUCOPOLISACCARIDOSI VII (MPS VII)

**Rigoldi Miriam**<sup>1</sup>, Filocamo Mirella<sup>2</sup>, Friday Douglas<sup>3</sup>, Mariani Silvana<sup>4</sup>, Izzi Claudia<sup>5</sup>, Gellera Cinzia<sup>6</sup>, Tappino Barbara<sup>2</sup>, Villa Nicoletta<sup>7</sup>, Villa Antonello<sup>8</sup>, Piperno Alberto<sup>1</sup>, Parini Rossella<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Centro Malattie Metaboliche Ereditarie dell'adulto, Medicina II; AO S.Gerardo di Monza

<sup>2</sup> UOSD Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche Ereditarie; Istituto G. Gaslini, Genova

<sup>3</sup> Laboratorio Diagenom GmbH, Rostock, Germania

<sup>4</sup> Clinica Ostetrica, Fondazione MBBM, AO S.Gerardo di Monza

<sup>5</sup> Centro di Diagnosi Prenatale, Ostetricia e Ginecologia; A.O Spedali Civili di Brescia

<sup>6</sup> U.O. Biochimica e Genetica Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano

<sup>7</sup> Unità Operativa Semplice Genetica Medica, AO S.Gerardo di Monza

<sup>8</sup> Consorzio M.I.A, Università degli Studi Milano Bicocca

<sup>9</sup> Unità Operativa Semplice Malattie Metaboliche Rare, Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, AO S Gerardo di Monza

**Introduzione:** le variazioni sinonime sono cambiamenti nucleotidici che non alterano la sequenza aminoacidica della proteina e pertanto considerate silenti. Tuttavia, ci sono eccezioni in cui tali varianti possono indurre meccanismi di splicing aberrante, come in questa rarissima forma di MPS da difetto di beta-glucuronidasi, MPS VII, il cui spettro clinico spazia dalla idrope fetale non immune alle forme attenuate con lieve displasia scheletrica, normale accrescimento e sviluppo cognitivo

**Case report e risultati:** giunge in consulenza alla 12<sup>a</sup> settimana di gestazione (SG) una coppia a rischio di MPS VII in quanto il loro primo figlio (probando), deceduto a 2,5 anni, era affetto da una severa MPS VII e per il quale la diagnosi era stata fatta a livello enzimatico (dosaggio fluorimetrico beta-glucuronidasi su fibroblasti: 22 nmoli/h/mg; valori normali (vn) 200-600 nmoli/h/mg (5.5% di attività residua).

La seconda gravidanza veniva pertanto monitorata tramite dosaggio enzimatico su villi coriali usando il substrato colorimetrico (l'unico disponibile in quel momento) che mostrava un livello piuttosto elevato di attività enzimatica residua: 28% dei normali controlli (46.3 nmol/mg/h; vn 169.7 nmol/mg/h). L'analisi di VNTR/STR sul DNA fetale e sul DNA genomico dei genitori escludeva contaminazione materna.

Sebbene la diagnosi molecolare del probando non fosse disponibile, si decide di effettuare "a posteriori" la caratterizzazione molecolare del gene *GUSB* in campioni congelati che rivelavano la presenza in omozigosi del cambio nucleotidico c.1617C>T, che portava alla variazione sinonima Ser539Ser già nota essere patogenetica in quanto introduceva un sito di splicing non canonico e conseguente produzione di trascritti aberranti (Yamada S. 1995).

La successiva analisi dei trascritti del probando evidenziava che oltre al trascritto con parziale delezione dell'esone 10 (r.1616\_1653del38) già descritto da Yamada, un secondo trascritto anomalo era presente caratterizzato anche dall'assenza dell'intero esone 9 (r.1392\_1476del85;r.1616\_1653del38).

Dopo aver confermato la presenza della mutazione c.1617C>T in eterozigosi, nel DNA di entrambi i genitori, l'analisi molecolare era estesa al DNA estratto dai villi coriali che dimostrava che il feto era omozigote per la medesima mutazione.

La valutazione ecografica alla 18<sup>a</sup> SG evidenziava una idrope fetale. Inoltre il dosaggio enzimatico, ripetuto con substrato fluorimetrico (nel frattempo resosi disponibile) mostrava nel feto un'attività enzimatica molto ridotta simile a quella del probando. La gravidanza era pertanto interrotta.

La successiva autopsia del feto evidenziava al microscopio elettronico i caratteristici inclusi intracitoplasmatici di tipo schiumoso nelle cellule placentari di Hofbauer (Molyneux 1997, Delbecque 2009).

#### **Conclusioni.**

Questo caso conferma l'importanza di una precisa definizione del difetto del probando per l'accuratezza della diagnosi prenatale nelle gravidanze a rischio.

Infatti la possibilità di effettuare analisi su più livelli si è dimostrata ancora una volta fondamentale per evitare errori di interpretazione in caso di risultati dubbi. Inoltre la nostra esperienza permette di segnalare l'inaffidabilità del substrato colorimetrico per il dosaggio della beta-glucuronidasi.

**PARTECIPA AL PREMIO PER IL MIGLIOR CONTRIBUTO SCIENTIFICO**

**Abstract per Congresso SIMMESN**