Svolgimento dell'attività di ricerca presso l'Unità Operativa di Malattie Metaboliche nel periodo Febbraio 2017-Dicembre 2017

Dott.ssa Giorgia Olivieri- Neuropsichiatra Infantile

Nel periodo compreso tra febbraio e dicembre 2017, la dottoressa G. Olivieri ha incentrato la propria attività di ricerca presso l'Unità di Patologia Metabolica sui disturbi congeniti del metabolismo intermedio, con particolare riguardo alle **Acidemie Organiche (OA) e sui difetti del ciclo dell'urea (UCDs)**.

1. Acidemie Organiche (OA)

1.1 acidemia metilmalonica con omocistinuria (tipo CblC)

Un primo filone di ricerca è stato incentrato sullo studio longitudinale dello sviluppo neurologico e delle funzioni neurovisive nei pazienti affetti da acidemia metilmalonica con omocistinuria (tipo CblC), difetto metabolico congenito del metabolismo della vitamina B12, classicamente associato a disabilità intellettiva con o senza epilessia, e deficit visivo. Tale progetto ha previsto la collaborazione con l'Istituto di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Gemelli, e prende avvio dalla necessità di revisionare, analizzare ed elaborare dati precedentemente raccolti su pazienti CblC seguiti nei due Centri, durante il trial sperimentale con EPI-743 conclusosi nel 2015.

In questi mesi, compito della dottoressa Olivieri è stato quello di:

-revisionare e rielaborare i dati ottenuti dalla raccolta di informazioni cliniche (anamnestiche, pediatriche, metaboliche, genetiche, neuroradiologiche, oculistiche, neurovisive, dello sviluppo psicomotorio e del comportamento adattivo) al fine di meglio definire la storia naturale della malattia.

- revisionare e rielaborare i dati ottenuti dalla raccolta di informazioni cliniche e laboratoristiche dei pazienti precedentemente sottoposti a trial EPI 743, effettuando un'analisi longitudinale dei dati a disposizione (pre e post somministrazione del farmaco/placebo). Tale analisi è stata volta a individuare il possibile effetto del farmaco EPI 743 sul miglioramento delle competenze neurovisive dei pazienti CblC. I dati preliminari ad ora disponibili hanno evidenziato un possibile effetto protettivo di EPI 743 sullo sviluppo di maculopatia retinica, sulla base del miglioramento dei dati di acuità visiva ed elettrofisiologici (PEV) in un sottogruppo specifico di pazienti CblC in trattamento: i pazienti più giovani nei quali il danno retinico non si è ancora instaurato [Figura 1 e Figura 2].

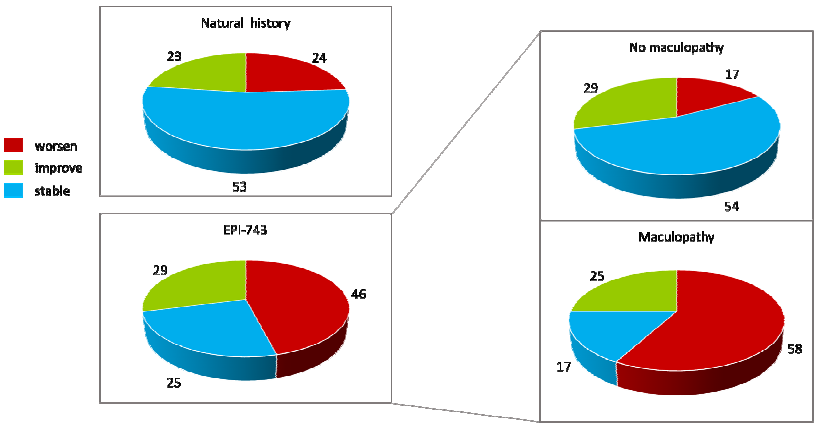


Figura 1

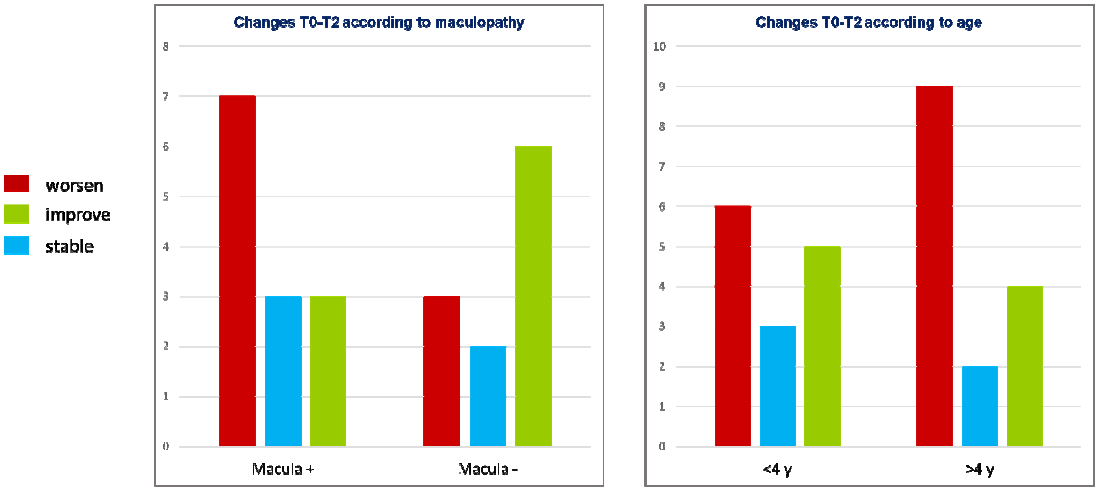


Figura 2

- revisionare e rielaborare i dati ottenuti dalla raccolta dei valori biochimici in una coorte di 35 pazienti CblC affeterenti al nostro Centro. Tale analisi retrospettiva ha consentito di delineare il profilo biochimico per ogni ogni singolo paziente in relazione agli ultimi 4 anni di malattia (dati non mostrati) e al termine del follow-up [Figura 3].

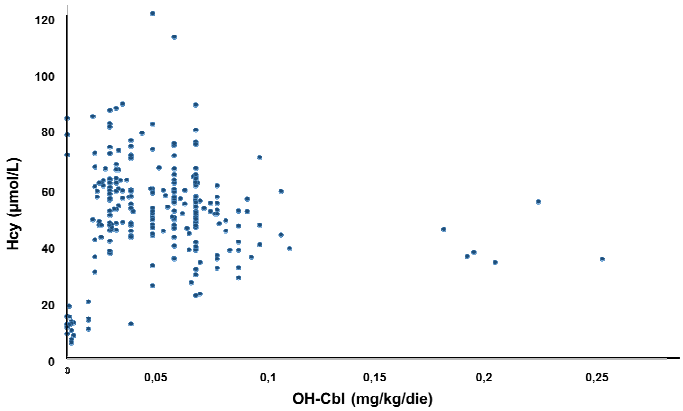
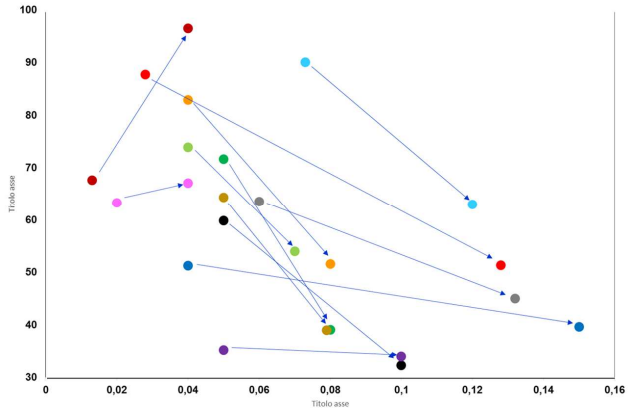


Figura 3

Inoltre, in un sottogruppo di 12 pazienti, ha permesso di valutare l'effetto sul profilo biochimico dell'incremento di dose di OH-B12, molecola di comprovata efficacia nel trattamento della patologia. Lo studio di tali dati ha l'obiettivo di ottimizzare e uniformare le posologie terapeutiche tra i vari pazienti e tra i vari centri. I dati preliminari fino ad ora ottenuti hanno evidenziato un miglioramento del profilo biochimico nei pazienti sottoposti a dose escaltion [Figura 4-6], sebbene siano necessari approfondimenti con studi multicentrici controllati condotti per periodi duraturi su più ampie coorti.

#	Età (anni)	Baseline		T1		Δ%	
		tHcy (µmol/L)	OH-Cbl (mg/kg/die)	tHcy (µmol/L)	OH-Cbl (mg/kg/die)	tHcy	OH-Cbl
1	6,6	82,9	0,04	51,6	0,08	37,8	100,0
2	13,7	87,7	0,03	51,3	0,12	-41,5	357,0
3	8,3	59,8	0,05	32,3	0,10	-46,0	100,0
4	20,0	67,6	0,01	96,5	0,04	42,6	207,0
5	7,0	73,9	0,04	54,0	0,07	-26,9	75,0
6	14,6	63,3	0,02	66,2	0,04	4,6	100,0
7	4,9	51,3	0,04	39,6	0,15	-22,6	275,0
8	8,7	71,6	0,05	39,4	0,08	-45,5	60,0
9	6,0	64,9	0,05	39,0	0,08	-39,9	60,0
10	8,0	90,0	0,02	63,0	0,10	-30,0	400,0
11	3,9	35,1	0,05	34,0	0,10	-3,0	100,0
12	5,4	63,6	0,06	45,0	0,13	-29,2	120,0

Figura 4



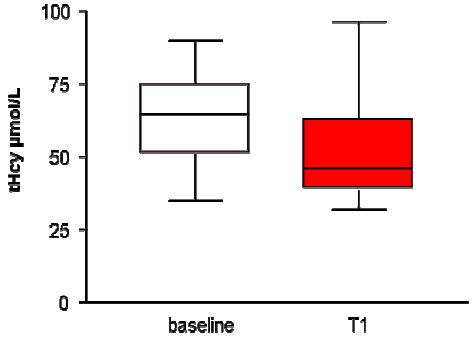


Figura 5 Figura 6

- individuare profili biochimici differenziabili, all'interno del campione di pazienti CblC afferenti al nostro centro, nell'ottica di identificare una possibile correlazione fenotipo-genotipo. L'analisi dei dati ha evidenziato, a tale riguardo, due distinti profili biochimici al follow up al lungo termine: a) pazienti con fenotipo biochimico e clinico classico b) un esiguo numero di pazienti che, inaspettatamente, tendono a normalizzare il proprio profilo metabolico in risposta al trattamento, e che presentano tutti un esordio tardivo e un fenotipo clinico poco severo.

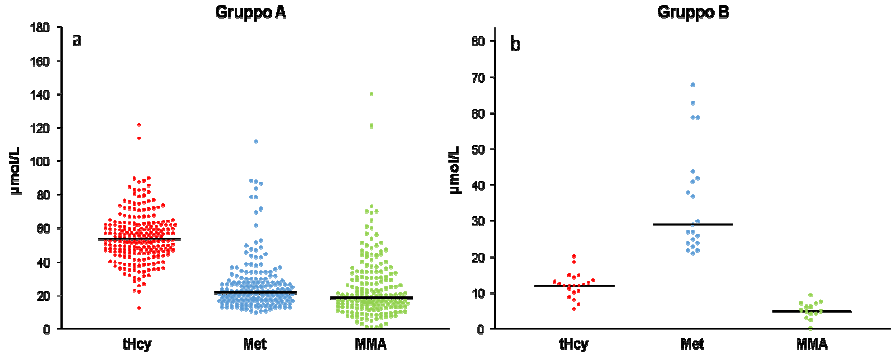


Figura 7

E' inoltre già stata avviata la raccolta di dati su pazienti di nuovo arruolamento, nonché la prosecuzione del follow-up di quei pazienti già seguiti nel periodo del trial ormai concluso. Tali pazienti sono sottoposti a protocollo standardizzato -volto a definire il follow-up a lungo termine- comprensivo di:

- valutazione dello sviluppo psicomotorio (Griffiths' Mental Developmental Scales) e cognitivo (Scale Weschler per età), supportato da questionari rivolti al genitore inerenti l'analisi delle funzioni adattive del paziente (Vineland Adaptive Behavior Scales) e della qualità di vita della famiglia (PedsQL)

- valutazione della coordinazione motoria (ABC Movement test-2),

- valutazione delle funzioni neurovisive (motilità oculare, fissazione, inseguimento, acuità visiva, campo visivo, stereopsi, discriminazione del contrasto, discriminazione del colore, fixation shift, discriminazione della forma e del movimento) e visuopercettive (effetto affollamento, VMI, Teddy Bear Cancellation Test, Batteria ABCDEFV),

- valutazioni strumentali (RMN encefalo, EEG, ENG, PEV, PEU) eseguite in fasi specifiche di progressione della malattia, volte a identificare eventuali alterazioni funzionali secondarie a eventi tossici (livelli di metaboliti) e/o a specifici interventi terapeutici.

Tale studio ha l'obiettivo primario di valutare l'outcome neurologico e neurovisivo dei pazienti affetti da difetto di cblC, nel corso della seconda infanzia e dell'adolescenza, nonché quello di valutare nuovi approcci terapeutici e riabilitativi nel corso del follow-up a lungo termine.

1.2 acidemia metilmalonica e acidemia propionica

Un secondo filone di ricerca, si è focalizzato principalmente sulle OA propionico aciduria, metilmalonico aciduria ed aciduria isovalerica. Si tratta di enzimopatie ereditarie caratterizzate dall'accumulo di acidi carbossilici, secondario a difetto del metabolismo degli aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina e valina). Queste patologie sono caratterizzate da un coinvolgimento neurologico e multisistemico legato al progressivo accumulo di composti tossici. Oltre a presentare un elevato tasso di mortalità soprattutto nelle forme ad esordio neonatale, tali malattie sono caratterizzate da episodi potenzialmente letali di scompenso metabolico e disfunzione neurologica.

Il contributo della dottoressa Olivieri è stato basato su:

-raccolta di informazioni cliniche volte definire la storia naturale della malattia, approfondimento degli aspetti neurologici e neuropsicologici dei pazienti affetti, mediante l'applicazione di test standardizzati volti alla diagnosi di disturbi cognitivi e comportamentali, come già in parte segnalato dalla letteratura scientifica;

-valutazione di una possibile correlazione fenotipo-genotipo, mediante l'eventuale identificazione di profili neuropsicologici/comportamentali specifici, in quadri con mutazione nota,

-valutazione di eventuali modifiche di outcome cognitivo/comportamentale nei pazienti con OA sottoposti a trattamento precoce nella prima/media infanzia, con particolare focus sull'impatto dello screening neonatale e del trapianto epatico sulla prognosi a lungo termine. Le segnalazioni inerenti la modifica dei tassi di morbilità relativi a disturbi dello sviluppo cognitivo/adattivo e del profilo comportamentale in risposta a tali interventi sono infatti esigue, a fronte dei noti dati sull'aumento dei tassi di sopravvivenza in risposta agli stessi interventi.

1.3 partecipazione attiva ad un network multidisciplinare di identificazione e gestione dei pazienti con organico aciduria da sottoporre a trapianto epatico/epatico-renale.

- Tale network, comprensivo di Chirurghi epato-biliari, Nutrizionisti, Psicologi e Metabolisti, opera in stretta collaborazione con il Centro Coordinamento Trapianti dell'Ospedale Bambino Gesù, ed è volto ad identificare, iscrivere in lista di attesa, e gestire i pazienti idonei a tale trattamento, nonché a seguirli in tutte le fasi di follow-up di medio e lungo termine. Si occupa inoltre del continuo aggiornamento ed eventuale revisione dei vari protocolli di intervento e della organizzazione e revisione continua dei dati di follow-up relativi alle patologie trattate.
L'esperienza della nostra equipe consta di 23 trapianti di fegato eseguiti in pazienti con malattie metaboliche (età 2-18 aa) dal 2009 al 2017. Il follow up dei suddetti pazienti ha al momento una durata media di 30 mesi (1mese-7 anni)
I 23 pazienti comprendono:

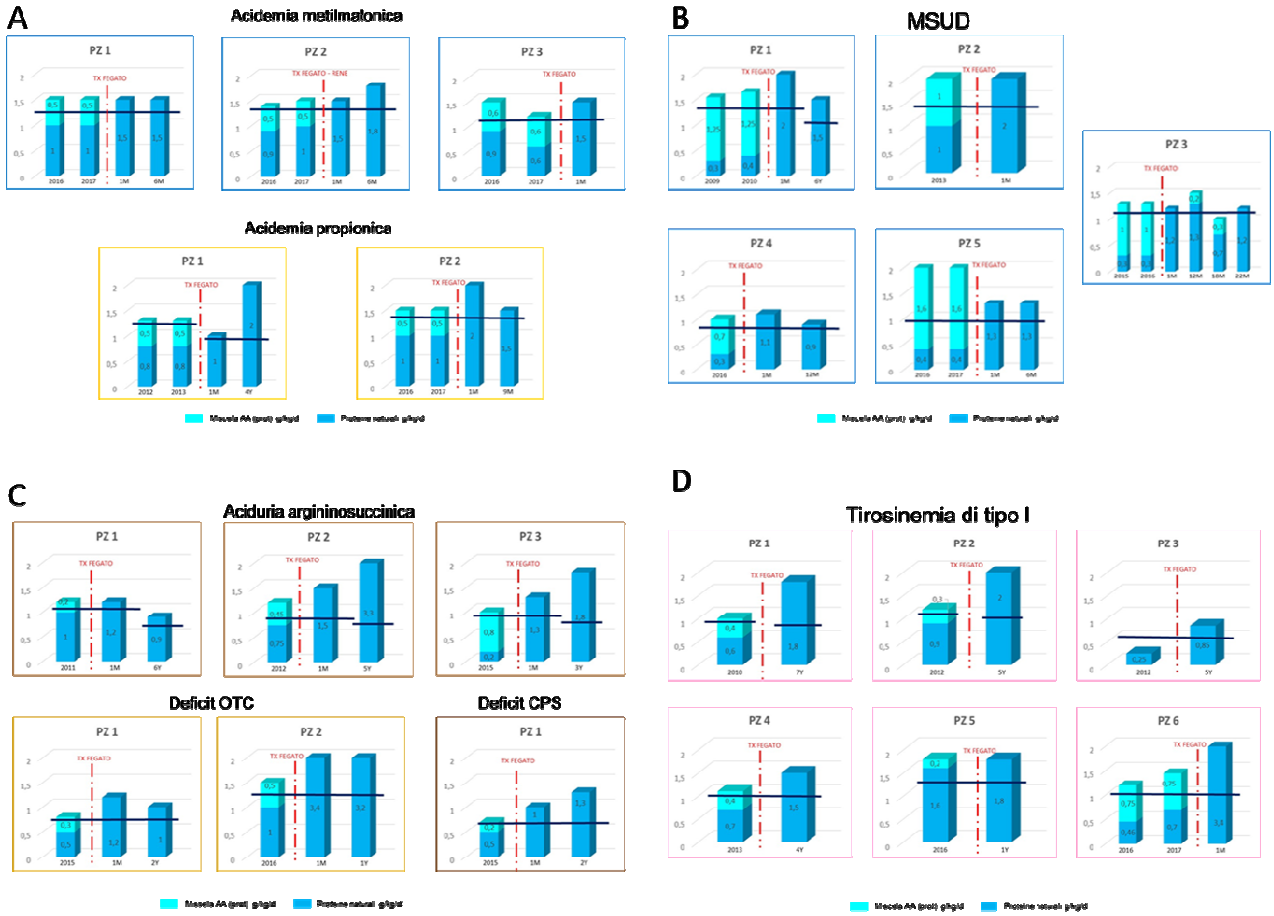
- A) 6 pazienti con acidemie organiche (4 pz con acidemia metilmalonica + 2 pz con acidemia propionica)

- B) 6 pazienti con difetti del ciclo dell'urea (3 pz con aciduria argininosuccinica; 2 pz con deficit ornitina transcarbamilasi , 1 pz con difetto di carbamil fosfato sintetasi)

-C) 5 pazienti con MSUD

-D) 6 pazienti con epatocarcinoma in HCC tirosinemia

1.3.1 In questi pazienti l'apporto proteico è stato adeguato secondo RDA con buona risposta già ad un mese dal trapianto [Figura 8 A-D]. Soltanto un paziente MSUD ha necessitato inizialmente di dieta moderatamente ipoproteica e miscela aminoacidica. La terapia specifica è stata sospesa in tutti i pazienti, ad eccezione della carnitina nelle organico acidurie.



1.3.2 Per i pazienti con acidemia metilmalonica (MMA) e Arginino succinico aciduria (ASA) è in corso il monitoraggio dei biomarcatori su plasma e liquor (CSF) nelle fasi pre e post trapianto epatico (TE).

Per i pazienti MMA (n= 3) i dati di acido metilmalonico pre-TE sono esposti in tabella 1 e Figura 9. I dati relativi al periodo post trapianto sono al momento in fase di elaborazione.

Patient	DOB	Timepoint	MMA plasma (umol/L)	MMA CSF (umol/L)	MMA CSF/plasma
1	28/09/2014	31/01/2017	1260	244	0,19
2	19/05/2014	07/03/2017	465	300	0,65
3	16/07/2013	21/03/2017	2227	477	0,21

Tabella 1

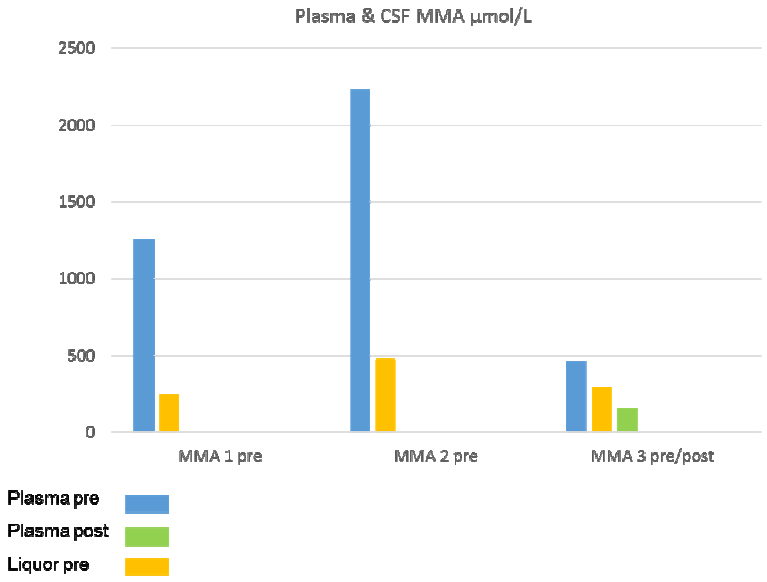


Figura 9

Per I pazienti con ASA (n= 5) i dati di acido arginino succinico pre e post –TE (tabella 2 Figura 10) mostrano un chiaro miglioramento del profilo biochimico plasmatico.

Patient	DOB	Pre-/post-tx	Timepoint	ASA plasma (umol/L)	ASA CSF (umol/L)	ASA CSF/plasma
1	28/12/2013	Pre-	09/03/2014	315		
		Pre-	17/03/2015	265		
		Pre-	27/02/2016	360		
		Pre-	28/03/2017	197	415	2,11
2	27/06/2013	Pre-	08/10/2013	325		
		Pre-	25/05/2015	447		
		Pre-	20/04/2016	439		
		Pre-	09/05/2017	246	456	1,85
3	29/08/1999	Pre-	13/09/2010	356		
		Pre-	26/07/2011	410		
		Post-	09/10/2012	98	432	4,41
		Post-	28/10/2013	71		
		Post-	21/10/2014	117		
		Post-	26/05/2015	68		
		Post-	04/08/2016	51		
4	19/11/2009	Pre-	14/02/2012	486		
		Post-	13/06/2012	91	341	3,75
		Post-	07/04/2013	133		
		Post-	19/05/2014	120	403	3,36
		Post-	05/05/2015	132		
		Post-	15/11/2016	86		
5	03/09/2010	Pre-	09/02/2015	834		
		Pre-	08/04/2015	618	556	0,9
		Post	17/11/2015	167	600	3,59
		Post-	24/05/2016	193	572	2,96
		Post-	10/11/2016	142		

Tabella 2

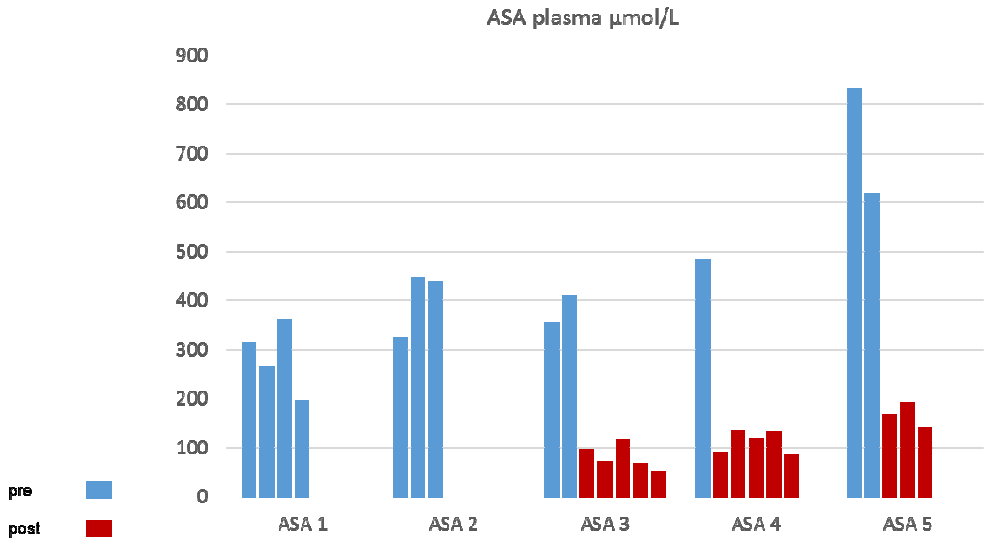


Figura 10

	Pre-transplant	Post-transplant	p-value (unpaired t-test)
ASA plasma (umol/l) Mean ± SD	449 ± 171 (n=5)	120 ± 43 (n=3)	0,02
ASA CSF (umol/l) Mean ± SD	401 ± 140 (n=3)	463 ± 110 (n=3)	0,58
ASA CSF/ASA plasma Mean ± SD	1,6 ± 0,6 (n=3)	3,8 ± 0,6 (n=3)	0,01

Tabella 3

1.3.3. A fronte del miglioramento del profilo biochimico nei pazienti con ASA, gli effetti del trapianto epatico (TE) sul profilo biochimico liquorale degli stessi pazienti sono stati approfonditi dalla nostra equipe in uno studio dedicato (THE IMPACT OF LIVER TRANSPLANTATION ON PLASMA AND CSF AMINO ACIDS IN PATIENTS WITH ARGININOSUCCINIC ACIDURIA, abstract per il 50th European Society for Paediatric gastroenterology; Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Geneva, Switzerland 9-12 May, 2018). Come parte del nostro abituale protocollo, la determinazione degli aminoacidi è stata effettuata su plasma (71 campioni) and CSF (8 campioni) in 5 pz sottoposti a TE. I valori dei biomarcatori pre e post TE (espressi in µmol/L) sono stati comparati mediante d t-test. I valori medi di

ASA nel plasma dopo TE erano in significativo decremento (445+45 vs 112+7; p:<0.0001) e correlavano con I valori di ammonio (r: 0.66, p<00.1). Al contrario, la concentrazione di ASA nel CSF rimaneva persistentemente elevata prima e dopo TE non mostrava variazioni: (476+42 vs 407+84). Anche la glutamina (848+30 vs 711+13) e la citrullina (205+9 vs 163+6 µmol/L), in significativo decremento nel plasma dopo TE (p:<0.0001), restavano elevate nel CSF (glutamina 680+24 vs 701+49, n.v. <590; citrullina 22+2 vs 16+3; n.v. <6). I risultati di tale studio dimostrano il mancato effetto del TE sulla modifica dei livelli di ASA liquorale dopo il trapianto epatico. Ciò implica la persistenza di un'alterazione metabolica a livello del SNC che verosimilmente potrebbe contribuire ad un mancato miglioramento dell'outcome neurologico di questi pazienti

2 Disordini del ciclo dell'Urea

Un terzo filone di ricerca si è focalizzato sui difetti del ciclo dell'urea con particolare riguardo alla sindrome HHH (Hyperornithinemia–hyperammonemia–homocitrullinuria), una rara malattia autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene ORNT1 (SLC25A15) che determina un'alterazione nel pathway di degradazione dell'ornitina. I pazienti presentano generalmente episodi di iperammoniemia episodica o postprandiale, e persistente elevazione dell'ornitina plasmatica con escrezione di omocitrullina e acido orotico. Le manifestazioni cliniche sono eterogenee, e includono casi ad esordio con scompenso metabolico neonatale che possono mettere il paziente a rischio di vita, e forme più lievi con esordio in età variabile. Generalmente il decorso clinico diventa più stabile in età adolescenziale/giovane adulta: gli scompensi metabolici si riducono e il quadro clinico è caratterizzato da un sindrome atasso-spastica (atassia, alterazione della coordinazione fine e grossomotoria, ipertono agli arti inferiori, aumento dei riflessi e clono) ad andamento lentamente progressivo. Questi pazienti presentano una disfunzione del tratto piramidale di severità variabile che implica solo lievi alterazioni funzionali in alcuni casi, e perdita della deambulazione in altri). Spesso, inoltre, è presente una disabilità intellettiva anch'essa di variabile severità, che interessa principalmente le funzioni verbali e prassiche, la memoria di lavoro e abilità di logica e astrazione. La fisiopatologia della disfunzione del tratto piramidale nella sindrome HHH non è del tutto chiarita, e studi elettrofisiologici sono stati condotti solo in piccole coorti, ed in modo non sempre esaustivo. In letteratura sono riportati occasionali alterazioni di potenziali evocati somato-sentitivi (PESS) e velocità di conduzione (ENG) (Lemay J et al al. 1992; Debray FG et al 2008), mentre i potenziali evocati motori (PEM) sono stati effettuati ancor più raramente (Salvi S et al. 2001). Non sono disponibili, ad oggi, dati di letteratura sul follow-up elettrofisiologico a lungo termine in questi pazienti, sebbene i dati riportati in letteratura suggeriscono un'evoluzione lentamente peggiorativa del deficit motorio legato alla disfunzione piramidale in questi pazienti.

La dottoressa Olivieri ha avviato una revisione dei dati anamnestici, biochimici, elettrofisiologici e neuroradiologici di 9 pazienti HHH (età media 28.4±16.5 anni; range 7–52.6) regolarmente seguiti presso il nostro centro. Tale studio ha permesso un'iniziale correlazione tra i dati clinici di severità della malattia (valutata mediante la scala funzionale Spastic Paraplegia Rating Scale –SPRS), i dati elettrofisiologici (PEM, PESS, ENG) e i dati ottenuti dalla valutazione qualitativa delle neuroimmagini. I nostri dati hanno mostrato un alterazione predominante del tratto corticospinale in tutti i pazienti esaminati, con un sensibile prolungamento del tempo di conduzione centrale (TCC) ai MEP registrati dagli arti inferiori rispetto a quanto atteso nella popolazione sana (Udupa and Chen -Handbook of Clinical Neurology 2013). Al contrario i PESS sono risultati nei limiti della norma in tutti i pazienti ad eccezione di uno, il più anziano della coorte, suggerendo un possibile coinvolgimento più tardivo delle

fibre sensitive. I risultati ottenuti dagli studi elettrofisiologici, cognitivi e neuroradiologici a fine follow up (18.0±13.1 anni; range 0-52.6) sono esposti in tabella 4.

Pt # Gender	Age at: -O -D -FU (years)	Previous remarkable signs of clinical history	Cognitive abilities (IQ)	Neurological findings			Evoked Potentials (lower limbs)				Neuroradiological findings	
				SPRS score	Spastic Paraparesis	Cerebellar signs	MEPs (CMCT)	SSEP (CSCT)	NCS motor	NCS sensory	Brain atrophy -Sov -Sub	Spinal cord atrophy
1 M	O: >2 D: 41 FU: 52	sopor	Borderline IQ	9/52	-	+	prolonged	prolonged	normal	normal	Sov: + Sub: +	NA
2 M	O: 12 D: 26 FU:44	Hyperammonia Fluctuating ottundation status	Mild ID	31/52	+	+	prolonged	normal	normal	normal	Sov: ++ Sub: +	++
3 M	O: 2d D: 6mo FU: 35	Coma Endocranic ipertension	Severe ID	44/52	+	++	not testable	not testable	prolonged	prolonged	Sov: + Sub: normal	+++
4 F	O: 4d D: 4mo FU: 33	Coma	Borderline IQ	13/52	+	+	prolonged	normal	normal	normal	Sov: + Sub: +	+
5 F	O: 3 D: 7 FU: 34	Several hyperammoniemic derangements Psicomotor regression Ataxic gait	Severe ID	20/52	+	++	prolonged	normal	normal	normal	Sov: ++ Sub: +	normal
6 M	O: 18 D: 21 FU: 29	Coma Fluctuating ottundations status spastic paraparesis mioclonus/dystonia/tremor	Severe ID	36/52	+	+	prolonged	normal	normal	normal	Sov: + Sub: +	NA
7 F	O: NA (8?) D: 8 FU: 11	Transaminase elevation (occasional detection) mild DevDel	Mild ID	4/52	-	+	prolonged	normal	normal	normal	NA	NA
8 F	O: not yet D: 5 FU: 7,6	None (sister affected)	Borderline IQ	2/52	-	-	prolonged	normal	normal	normal	NA	NA
9 F	O: not yet D: 5,5 FU: 7	Transaminase elevation (occasional detection)	Normal	1/52	-	-	prolonged	normal	normal	normal	Sov: normal Sub: +	normal

Tabella 4: O: onset; D: diagnosys; FU: follow-up, ID: Intellectual Disability; NA: not available; DEvDel: developmental delay

3 Studio della motilità oculare nei pazienti con malattia di Niemann-Pick tipo C

La malattia di Niemann- Pick C (NP-C) è una rara patologia autosomica recessiva relativa al trasporto del colesterolo lisosomiale, e caratterizzata da un accumulo di lipidi (in particolare colesterolo non esterificato e glicosfingolipidi) a livello multisistemico. La sintomatologia comprende un vasto corollario di segni e sintomi neurologici. Tra questi, il disturbo della motilità oculare volontaria, costituito da una paralisi dello sguardo prevalente sul piano verticale (paralisi sopranucleare dello sguardo) costituisce spesso il segno clinico d'esodio della malattia, sebbene venga spesso riconosciuto tardivamente (ritardo medio di circa 2 anni). Al momento non esiste una cura risolutiva per la NP-C e il trattamento è incentrato su misure di intervento sintomatico, volto a rallentare l'insorgenza delle complicanze. Tuttavia una diagnosi precoce nonché il monitoraggio delle funzioni neurovisive in questi pazienti può essere uno strumento utile per valutare la progressione della malattia e la valutazione costante della motilità oculare residua può essere un valido strumento per supportare questi pazienti nelle loro funzioni comunicative in relazione al progressivo deterioramento del linguaggio verbale (puntatore oculare; strategie di comunicazione alternativa). In considerazione di ciò, di particolare importanza appare lo studio e il monitoraggio della motilità oculare in questi pazienti. La dottoressa Olivieri ha contribuito all'acquisizione e all'analisi di dati inerenti la motilità oculare di 12 pazienti affetti da NPC. Lo studio è stato condotto mediante l'utilizzo di software dedicato (EyeSeeeCam), focalizzato sulla misurazione della velocità di picco delle saccadi orizzontali e verticali sia self-paced che riflesse, nei pazienti affetti. I dati sono al momento incorso di elaborazione.

4 Progetto Fratelli all'Arrembaggio di Tender to Nave Italia 2017-2018

La dottoressa Olivieri ha inoltre partecipato al progetto Fratelli all'Arrembaggio di Tender to Nave Italia 2017 e ha contribuito alla stesura del progetto Fratelli all'Arrembaggio -Tender To Nave Italia 2018.

Tale progetto è volto a valutare e a supportare gli effetti della presenza di un bambino con una malattia cronica sull'assetto psicologico dei membri del nucleo familiare, con particolare riguardo al fratello sano (siblings), mediante occasioni volte a favorire la consapevolezza, da parte del sibling, della sua condizione e alla restituzione alla coppia fratello sano–malato di una dimensione non mediata dalla problematica di malattia. La condizione del sibling è infatti particolarmente vulnerabile, in quanto fortemente mediata da un senso di responsabilizzazione nei confronti del percorso futuro del fratello malato e da sentimenti di colpa e/o di distanza emotiva. I genitori inoltre tendono a coinvolgere eccessivamente il sibling nel sostegno e nella cura del fratello malato e mediano inconsapevolmente il rapporto tra i fratelli. Il sibling tende a sacrificare così la propria individualità e assume atteggiamenti adultomorfi per compiacere i genitori.

Il progetto Fratelli all'Arrembaggio di Tender to Nave Italia 2017 ha previsto una settimana a bordo del brigantino della Marina Militare. Nella fase pre-imbarco sono stati effettuati incontri, individuali e di gruppo, per conoscere le specifiche tematiche relativa di ciascuna patologia cronica presente all''interno del gruppo utilizzando anche scale di valutazione specifiche. Lo scopo è stato quello di fornire informazioni semplici, dettagliate e chiare, utilizzando supporti video, attività collettive, ecc. raccogliendo contemporaneamente informazioni sul vissuto individuale del sibling (espressione del se', disagio). Ideazione e selezione di attività di gruppo da svolgersi nella fase di imbarco, definizione delle misure di outcome. Durante l'imbarco sono state effettuate attività di gruppo volte all'integrazione con l'equipaggio, attività selezionate per mettere in luce specifici punti di forza/deboezza di questi bambini

Nella fase post imbarco è previsto il re-test a distanza di quanto effettuato nella fasi pre-imbarco, nonché la verifica dell' efficacia del progetto sulle misure di outcome. Tale fase è al momento in corso di organizzazione. Come avvenuto per l' imbarco avvento nell'anno 2016, verranno utilizzati strumenti validati di valutazione psicometrica e psicodiagnostica ed effettuata analisi statistica di correlazione.

Gli strumenti psicodiasgnostici utilizzati nella fase pre impbarco e previsti nella fase post imbarco sono: un questionario psicodiagnostico (CBLC), un questionario di valutazione di autostima (TMA), tuna scala di valutazione delle funzioni adattive (Vineland), test di qualità della vita (SF-36, PedsQl), una scala di valutazione di efficacia dell'esperienza di "Campo "(versione italiana del Pediatric Camp Outcome Measure), e un questionario specifico per la valutazione dell' esperienza/vissuto del sibiling relativamente alla malattia del fratello/sorella (versione italiana del Pediatric Sibling Questionnaire).

Dai questionari dell'anno 2016, la valutazione con la scala CBCL (sia quella auto-somministrata che quella compilata dai genitori) ha mostrato nella fase pre-imbarco punteggi clinici nelle scale che valutano: ansia e depressione, altri disturbi internalizzanti, comportamento oppositvo-provocatorio e autonomie personali. Nella fase post-imbarco, si è osservato al CBCL auto-somministrato un miglioramento dei punteggi medi nella sottoscala delle autonomie, e in quella sottoscala delle competenze totali al CBCL compilato dai genitori. Non si sono osservate, invece, modifiche nelle sottoscale che valutano: ansia e depressione, altri disturbi internalizzanti, comportamento oppositvo-provocatorio. In linea con tale risultati, la scala Vineland ha documentato un miglioramento medio del 10% delle funzioni adattive, dovuto a un miglioramento percepito dai genitori delle abilità sociali del sibling. Non si sono osservate modifiche significative nei punteggi alla scala PedsQL. Le Versioni italiane di PSQ e di PCOM hanno dimostrato ottima fattibilità (tempo di completamento medio 10-15 minuti), elevata attendibilità (replicabilità, coerenza interna, omogeneità), buona correlazione con altri questionari di qualità della vita (PedsQl) e con il TMA. In particolare, il PSQ, a differenza del PedsQl, ha mostrato elevata capacità di documentare il cambiamento (miglioramento statisticamente significativo del 9.3 % del punteggio medio a 6 mesi). La scala PCOM ha dimostrato l' impatto positivo del Progetto (miglioramento dei punteggi di autostima) confermando il valore dell'esperienza sulla nave come momento di supporto ed empowerement per il sibling. Questi strumenti, già impiegati nei progetti 2016 e 2017, permettono di ottenere misure quantitative secondo i criteri della Evidence-Based-Medicine.

Sono inoltre in via disviluppo e di validazione scale specificamente disegnate per la misurazione dell'esperienza del "Campus per siblings" (esperienza di gruppo al di fuori dell'ambiente familiare; percezione della malattia del fratello/sorella). Tali scale, validiate all' estero ma non Italia, vengono utilizzate in diverse popolazioni pediatriche di siblings dove hanno dimostrando elevata affidabilità inter e intra-osservatore in gruppi di bambini di eta' compresa tra i 9 e i 23 anni, e i risultati hanno dimostrato buona correlazione con quelli dei test psicometrici e di qualità della vita.

E' intenzione della dottoressa Olivieri, e della equipe di lavoro che la affianca, rendere oggetto di pubblicazione su rivista scientifica biomedica i risultati del progetto siblings- Nave Italia. L'outcome del progetto dell'anno 2018 sarà confrontato con quello dei due progetti precedenti, e i risultati rappresenteranno la base per applicare la stessa metodologia a gruppi più ampi di siblings.

5 Presentazione del Progetto Fratelli all'Arrembaggio -Tender To Nave Italia 2018.

Progetto al momento in corso di valutazione

La dottoressa Olivieri ha inoltre partecipazione alle attività cliniche di ricovero ordinario e di day hospital, sotto l'iniziale supervisione del personale clinico strutturato, nonché agli incontri dipartimentali di formazione e sviluppo.

Ha contribuito alle attività dell'UOC di Patologia Metabolica connesse alla partecipazione a registri nazionali e internazionali.

Articoli pubblicati

- ✓ Martinelli D, Diodato D, **Olivieri G**, Dionisi-Vici C. Malattie mitocondriali e apparato gastrointestinale. Clinical SystematicReview. Giorn Epatol Nutr Ped 2017; IX:96-100

Articoli inviati per la submission

- ✓ Huemer M, Diodato D, Martinelli D, **Olivieri G**, Blom H, Gleich F, Kölker S, Kožich V, Morris AA, Seifert B, Froese DS, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: data from the E-HOD registry. Journal of Inherited metabolic Disease (JIMD). (under review)

- ✓ Semeraro M, Boenzi S, Carrozzo R, Diodato D, Martinelli D, **Olivieri G,** Antonetti G, Sacchetti E, Catesini G, Rizzo C, Dionisi-Vici C. The urinary organic acids profile in single large-scale mitochondrial DNA deletion disorders. Clinica Chimica Acta. (under review)

- ✓ Ponzi M, Maiorana A, Lepri F, Mucciolo M, semeraro M, Taurisano R, **Olivieri G**, Novelli A, Dionisi-Vici C. Persistent hypoglycemia ub children: targeted next-generation sequencing improves the diagnosis of hypoglycemia due to Inborn Errors of Metabolism. Journal of Pediatrics. (submitted)

Articoli in preparazione

- ✓ Olivieri G, Martinelli D, Diodato D, Boenzi S, Donati A, Menni F; Dionisi-Vici C. Biochemical profile and Idrossicobalamin dose escalation response in patients with cobalamine C defect

  Background: Cobalamin C defect (Cbl-C) causes metilmalonic acidemia with omocistinuria. The phenotipical spectrum is wide, ranking from early onset, multisistemic and life-threatening forms to less severe late-onset ones. According to international guidelines, parenteral idrossicobalamin (OH-Cbl) and oral betaine are the only terapeutic molecules with a proven biochemical and clinical effect. Nevertheless, no consensus has been reached so far regarding the dose adaptation during follow-up (FU).
  Aim of the study: To describe the biochemical profile in a multicentric cohort of cbl-C patients. To assess the effect of an initial OH-Cbl dose escalation on plasmatic homocysteine (tHcy) levels in a subgroup of patients.

Patients and methods: We report the 4-year-FU biochemical profile of 36 genetically confirmed Cbl-C patients. Patients are under treatment with parenteral OH-CblC, betaine, and carnitine (in 32/36). The assessed biochemical profile includes plasmatic tHcy, metionine (Met) and metilmalonic acid (MMA). In a subgroup of 12 patients an initial OH-Cbl dose escalation is undertaken and its effect on tHcy levels retrospectively evaluated. *Results:* In reason of the largely different biochemical and clinical outcome, patients are divided into: group A -including 33 patients with classical and early onset phenotype- and group B -including 3 late-onset patients showing a surprisingly favorable clinical and biochemical outcome in response to treatment. In group A biochemical profile shows (µmol/L): tHcy 54.0±14.5 (n.r.<13); Met 26.0±15 (n.r. 10-50); MMA 27.4±37.7 (n.r. <7). 12/33 patients undergo OH-Cbl dose escalation: 9 (75%) improved their biochemical outcome, 2 remained stable (%), 1 worsened. On the whole, Hcy mean value decreased from 64.4±17.2 to 50.9±17.0 (Δ% -20.4±23; $p < 0.05$). No clinical changes were detected.In group B patients show (µmol/L): tHcy 13.0±3.5, Met 35.7±17.8, MMA 3.3±2.5. *Conclusion:* Two different categories of CblC patients are identifiable: the "responders", who quite normalize their metabolic profile, and the vast majority of Cbl-C patients, whose tHcy levels remain persistently high despite treatment. In this last group OH-Cbl dose escalation shows a sensible, though partial, beneficial effect on tHcy values. Futher multicentric studies on larger cohorts are needed to identify the optimal dose adaptation during FU.

- ✓ Olivieri G, Diodato D, Martinelli D, Longo D, Di Capua M, Dionisi-Vici C. Longitudinal electrophysiological assessment of motor and sensory tract in a cohort of patients with HHH syndrome (risultati esposti nel testo)

Abstract

1. XIIIth Internazional Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM) Rio De Janeiro, Brazil – September 5-8, 2017

- ✓ Martinelli D; Diodato D, Ricci D, Falsini B, Iarossi G; **Olivieri G**; Ceravolo F; Gambardella ML; Ferrantini G, Donati MA, Menni F, Mercuri E, Dionisi Vici C. Effect of EPI-743 on The Clinical Course of Visual Damage in Cobalamin C Patients: A Prospective Randomized Double-Blind Phase II Clinical Trial (oral presentation)

2.VII CONGRESSO ANNUALE SIMMESN (Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale) - 29,30 Novembre e 1 Dicembre 2017-Roma

- ✓ **Olivieri G**, Martinelli D, Diodato D, Donati A, Menni F, Boenzi S, Dionisi Vici. Follow-up a lungo termine nel difetto di cobalamina C: profilo biochimico e risposta alla dose escalation (poster)
- ✓ Martinelli D, Diodato D, Ricci D, Falsini B, Iarossi G, **Olivieri G**, Ceravolo F, Gambardella M, Ferrantini G, Donati A, Menni F, Mercuri E, Dionisi Vici C. Effetto di EPI-743 sul danno visivo in pazienti con difetto di Cobalamina C: uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo (poster)
- ✓ Diodato D, Martinelli D, **Olivieri G**, Catteruccia M, Taurisano R, Boenzi S, Rizzo C, Semeraro M, Carrozzo R, Torraco A, Verrigni D, Maiorana A, Longo D, Deodato F, Cappa M, Bertini E, Dionisi-Vici C Spettro fenotipico nelle macrodelezioni del mtDNA (s. di Pearson/Kearns-Sayre): studio retrospettivo su 17 pazienti (poster)
- ✓ Ranucci G, Cotugno G, Goffredo B, **Olivieri G,** Bernabei S, Liguori A, Dionisi Vici C Coinvolgimento epatico nei disordini del ciclo dell'urea nel medio-lungo termine (poster).

3. 50th European Society for Paediatric gastroenterology; Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Geneva, Switzerland 9-12 May, 2018

- ✓ Ranucci G, Cotugno G, **Olivieri G**, Bernabei SM, Liguiri A, Semeraro M, Martinelli D, taurisanoR, Dionisi Vici C. Chronic liver involvement in Urea Cycle disorders on medium-long term follow-up (submitted)