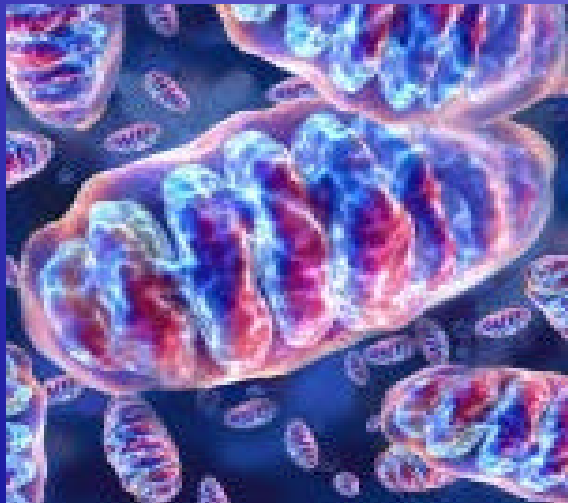


# TWO NOVEL MITOCHONDRIAL DNA CONTROL REGION MUTATIONS IN CHILDREN WITH CYCLIC VOMITING SYNDROME

M. Fuoti<sup>a</sup>, S. Martinazzi<sup>a</sup>, L. Rigoli<sup>b</sup>, C. Di Bella<sup>b</sup>,  
F. Pugliatti<sup>b</sup>, C. Salpietro<sup>b</sup>, C. Romano<sup>b</sup>, A. Ravelli<sup>a</sup>

a) Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Università di Brescia

b) Dipartimento Pediatria, Genetica e Immunologia, Università di Messina

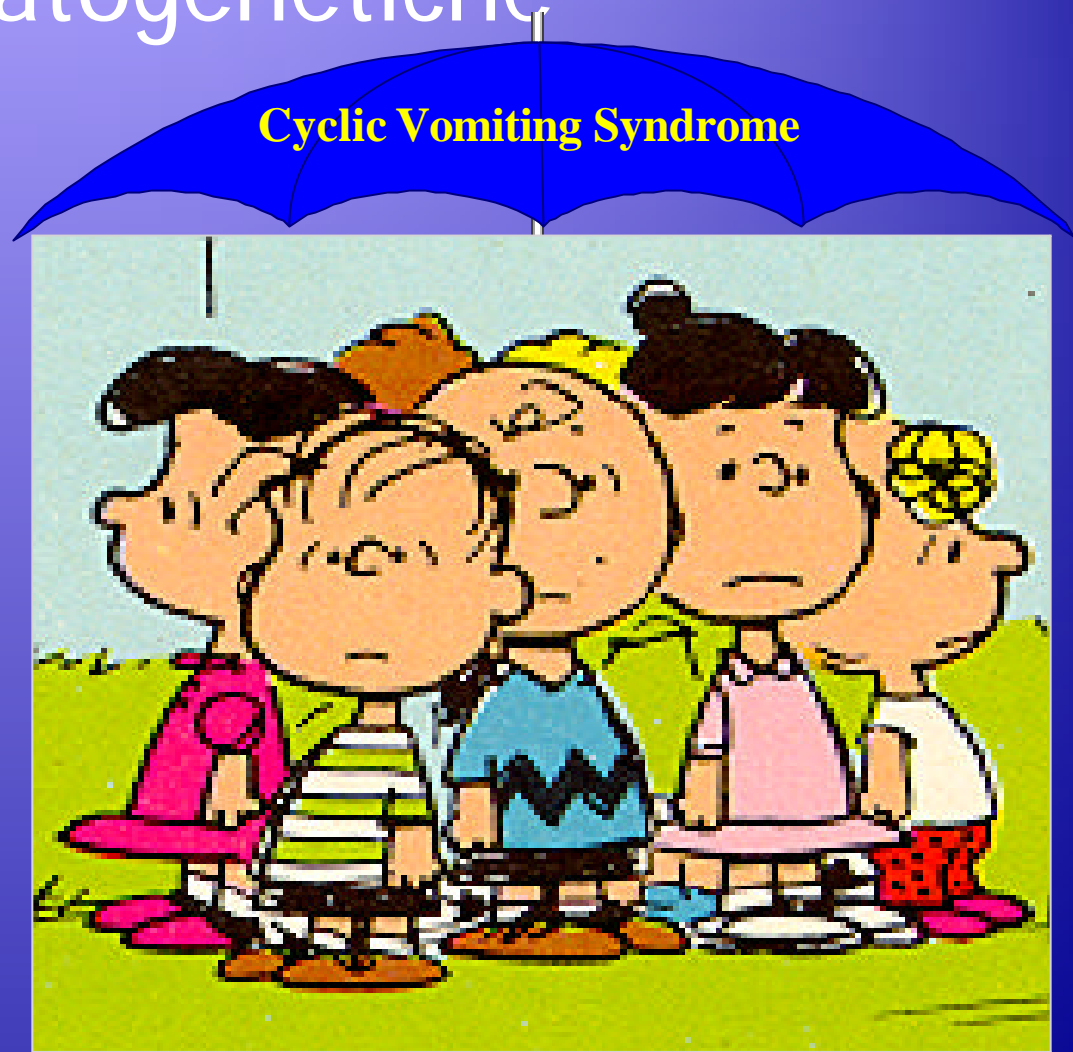


Padova, 14 Ottobre 2011  
Congresso SIGENP 2011



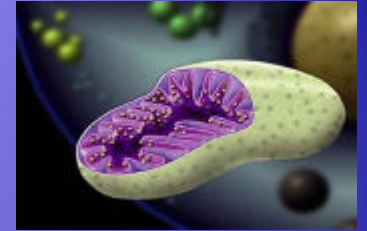
# Sindrome del Vomito Ciclico (SVC) ed ipotesi eziopatogenetiche

- Disturbo del metabolismo energetico mitocondriale
- Disordine  $\beta$ -ossidazione
- Equivalente emicranico
- "Canalopatia"
- Disfunzione autonoma
- Disordine neuroendocrino
- Intolleranza/allergia alimentare
- Dismotilità gastrointestinale



(Ravelli AM, JPGN 1997)

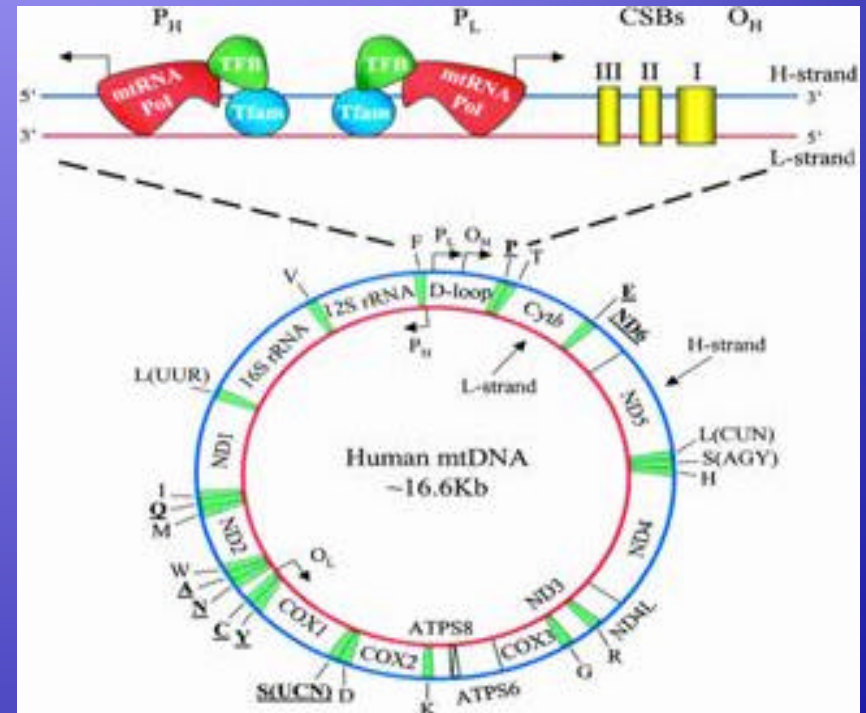
# SVC e DNA mitocondriale (mtDNA)



- Vomito ricorrente causato da malattie mitocondriali
- Pazienti con SVC e mutazioni/delezioni mtDNA
- Pazienti con SVC "plus" e anomalie compatibili con disfunzione energetica
  - iperlattacidemia, chetosi, organico aciduria
  - difetto complessi catena respiratoria in biopsie muscolari)
- Polimorfismi mtDNA (16519 C→T e 3010 G→A) associati a SVC ed emicrania senza aura
- Emicrania e SVC co-segregano nella stessa famiglia con pattern matrilineare
- Elevata prevalenza nel gentilizio materno di disfunzione autonoma in familiari di pazienti con SVC

# Il DNA mitocondriale

- Genoma circolare
  - Piccole dimensioni (16569 bp)
  - Numerose copie/cellula
  - Alto grado di polimorfismo
  - 13 proteine, 2 rRNA, 22 tRNA
  - Regione regolatoria *D-loop* necessaria per replicazione
- Ereditarietà matrilineare
- Eteroplasmia/Omoplasmia



# Disegno dello studio

## PAZIENTI

- Famiglie di 9 pazienti con SVC
- Criteri di inclusione
  - diagnosi secondo criteri di Roma III
  - esclusione di cause organiche
  - consenso allo studio
  - valutazione di almeno probando e madre

## METODI

- Estrazione mtDNA da sangue intero
- Amplificazione regione D-loop (1200 bp)
  - external e nested PCR
- Depurazione trascritti
- Identificazione polimorfismi
- Confronto con banca dati (*[www.mitomap.org](http://www.mitomap.org)*)

# Risultati (1)



Famiglia	Polimorfismi D-loop mtDNA nel probando
F1	152 T>C, 263 A>G, 310 T>CTC, 16519 T>C, 571 C>T
F2	73 A>G, 185 G>A, 228 G>A, 263 A>G, 295 C>T, 310 T>C, 462 C>T, 482 T>C, 489 T>C, 16069 C>T, 16126 T>C, 16290 C>T
F3	16304 T>C
F4	263 A>G, 310 T>C
F5	73 A>G, 263 A>G, 310 T>C, 16287 C>T
F6	263 A>G, 315 C>CC ins, 16114 C>T
F7	73 A>G, 263 A>G, 315 C>CC ins, 16126 T>C, 16294 C>T, 16296 C>T, 16304 T>C, 16519 T>C
F8	16311 T>C
F9	73 A>G, 150 C>T, 152 T>C, 263 A>G, 295 C>T, 315 C>CC ins, 16069 C>T, 16126 T>C, 16193 C>T, 16271 T>C, 16278 C>T, 396 A>G

polimorfismi identici a quelli presenti nel mtDNA materno.

# Risultati (2)

Pz	Sesso	Esordio SVC	Attacchi /anno	Durata attacchi (ore)	Quadro clinico	Biochimica	Familiarità	Profilassi
F1	M	6 mesi	10-15	>48	Letargia spiccata	Iperlattacidemia Lieve Chetosi in benessere	Emicrania (madre e nonna materna) SVC (zia materna)	Ciproeptadina (risposta parziale)
F9	M	9 anni	5-10	<12	letargia	Modesto incremento alanina e lisina urinarie come da iperlattacidemia.	Emicrania, IBS, Chinetosi, Depressione (madre)	Ciproeptadina (risposta positiva con risoluzione dei sintomi a 1 anno dalla sospensione)

Pz	Sesso	Esordio	Attacchi /anno	Durata attacchi (ore)	Quadro clinico	Biochimica	Familiarità	Profilassi
F2	F	7 anni	10-15	>48	Letargia, flushing, ipotermia	Modesto incremento alanina e lisina urinari Lieve iperlattacidemia	Emicrania (madre)	Ciproeptadina (non risposta) Amitriptilina (in corso)
F3	M	3 anni	6-10	6-12	Dolori addominali	Chetosi in acuto Epatomegalia	Emicrania (madre)	no
F4	M	1 anno	3-6	12-24	Dolori addominali	Chetosi in acuto	--	no
F5	M	8 anni	>20	6-12	Letargia, Cefalea, addominalgia	Chetosi in acuto	--	Pizotifene (non risposta)
F6	M	5 mesi	>20	>48	Letargia, Sintomi emicranici, addominalgia	Chetonuria in benessere	Emicrania in linea materna e paterna Chinetosi in linea materna	Ciproeptadina (risposta parziale) Amitriptilina (in corso)
F7	F	20 anni	3-6	<12	Letargia, Sintomi emicranici, dolori addominali	Chetosi in benessere, incremento escretivo di lattato e piruvato	Aritmie cardiache (linea materna)	Ciproeptadina (risposta positiva)
F8	M	2 anni	>20	>48	SVC+ (encefalopatia epilettica, ritardo di crescita)	Screening metabolico e biopsia muscolare nella norma Steatosi epatica	--	Ciproeptadina (non risposta) Carnitina (risposta positiva)



# Conclusioni



- Mutazioni nel D-loop del mtDNA:
  - Possibile ruolo in alterazione omeostasi energetica cellulare attraverso alterata replicazione del mtDNA.
  - Polimorfismi quali *16519 C→T* già messi in relazione con emicrania e SVC
  - Mutazioni *571 C→T* e *396 A→G* mai segnalate prima
  - Non chiara correlazione con fenotipo clinico
  - Ruolo nella eziopatogenesi della SVC incerto
  - Possibile ruolo in risposta a profilassi “specifiche” nel supporto della funzione mitocondriale (es. supporto glucidico, carnitina e acilcarnitina, coenzima Q10)

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**