

STUDIUL DE CORELARE FENOTIP-GENOTIP ÎN GALT-CDG: PARTICULARITĂȚI ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ

Daniela Blanita¹, Chiril Boiciuc², Victoria Sacara², Alina Nicolescu³, Natalia Ușurelu¹

Conducător științific: Natalia Ușurelu¹

¹Laboratorul de profilaxie a patologiilor ereditare, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

²Laboratorul de genetică molecular-umană, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³Laboratorul de biospectroscopie RMN, Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni", Iași, Romania

Introducere. Galactozemia reprezintă o maladie genetică rară, autozomal recesivă cauzată de deficitul de galactoză-1-fosfat uridiltransferazei, cu impact direct asupra metabolismului galactozei și proceselor de glicozilare. Manifestările clinice apar în perioada neonatală ca urmare a ingestiei galactozei. **Scop.** Corelarea particularităților fenotip-genotip la pacienții diagnosticați cu GALT-CDG, în vederea identificării asocierii între tipurile de mutații și severitatea manifestărilor clinice. **Material și metode.** Studiul a inclus 6 pacienți diagnosticați cu GALT-CDG. Evaluarea metabolică a inclus determinarea concentrației galactozei în sânge și galactozei și galactitolului în urină prin RMN spectroscopie. Confirmarea moleculară a fost efectuată prin secvențierea de tip Sanger, identificând variante patogene implicate în etiologia bolii. **Rezultate.** Debutul la 2 săptămâni de viață, prin crize de hipoglicemie, vome, hepatosplenomegalie, convulsii, retard psihomotor și staturo-ponderal. Majoritatea pacienților au prezentat varianta Q188R, fie în homozigotie, fie în heterozigotitate compusă cu K285N sau E203L. Pacienții cu genotip Q188R/K285N au manifestat semne clinice severe: hipoglicemie severă, decompensări metabolice recurente, convulsii și retard de neuro-dezvoltare, iar unul a decedat. Analiza statistică a indicat o asocierie semnificativă între genotipul Q188R/K285N și severitatea fenotipului clinic ($p = 0,048$), sugerând o posibilă valoare predictivă a acestui genotip. **Concluzii.** Mutația Q188R, dominantă în cohorta analizată, asociată în heterozigotitate cu mutații severe (K285N, E203L), pare corelată cu un fenotip sever, multisistemic. Rezultatele subliniază importanța testării genetice precoce și a corelării moleculare pentru estimarea prognosticului. **Cuvinte-cheie:** GALT-CDG, fenotip, Q188R, genotip, pronostic, diagnostic.

PHENOTYPE-GENOTYPE CORRELATION STUDY IN GALT-CDG: PARTICULARITIES IN THE PEDIATRIC POPULATION

Daniela Blanita¹, Chiril Boiciuc², Victoria Sacara², Alina Nicolescu³, Natalia Ușurelu¹

Scientific adviser: Natalia Ușurelu¹

¹Laboratory of Prevention of Hereditary Pathologies, Institute of Mother and Child, Chișinău, Republic of Moldova

²Human Molecular Genetics Laboratory, Institute of Mother and Child, Chișinău, Republic of Moldova

³NMR Biospectroscopy Laboratory, Petru Poni Institute of Macromolecular Chemistry, Iasi, Romania

Introduction. Galactosemia is a rare autosomal recessive genetic disease caused by galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency, with a direct impact on galactose metabolism and glycosylation processes. Disease usually appears in the neonatal period after the ingestion of galactose from breast milk or infant formula. **Objective.** Analysis of phenotype-genotype correlations in patients diagnosed with GALT-CDG to identify associations between mutation types and the severity of clinical manifestations. **Material and methods.** The study included six patients with GALT-CDG. Metabolic evaluation consisted of the determination of galactose levels in blood and galactose and galactitol concentrations in urine using NMR spectroscopy. Molecular confirmation was performed through Sanger sequencing, which identified pathogenic variants responsible for the disease etiology. **Results.** Onset at 2 weeks of life, with hypoglycemia, vomiting, hepatosplenomegaly, seizures, psychomotor retardation and failure to thrive. Most patients presented the Q188R variant, either in homozygosity or in compound heterozygosity with K285N or E203L. Patients with the Q188R/K285N genotype manifested severe clinical signs: severe hypoglycemia, recurrent metabolic decompensations, seizures and neurodevelopmental retardation, and one died. Statistical analysis indicated a significant association between the Q188R/K285N genotype and the severity of the clinical phenotype ($p = 0.048$), suggesting a possible predictive value of this genotype. **Conclusion.** The dominant mutation Q188R in the analyzed cohort, associated in heterozygosity with severe mutations (K285N, E203L), seems to be correlated with a severe, multisystem phenotype. The results emphasize the importance of early genetic testing and molecular correlation for estimating prognosis. **Keywords:** GALT-CDG, phenotype, genotype, Q188R, prognosis, diagnosis.