

## IPERURICEMIA E MUTAZIONI GENICHE: UN CASO CLINICO

### cap.4 Iperuricemia E Mutazioni Geniche: Un Caso Clinico

**Fabio Tattoli<sup>1</sup>, Daniela Falconi<sup>1</sup>, Ornella De Prisco<sup>1</sup>, Maurizio Gherzi<sup>1</sup>, Federico Marazzi<sup>1</sup>, Marita Marengo<sup>1</sup>, Ilaria Serra<sup>1</sup>, Michela Tamagnone<sup>1</sup>, Luca Cordero di Montezemolo<sup>2</sup>, Barbara Pasini<sup>3</sup>, Marco Formica<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> S.C. Nefrologia e Dialisi ASLCN1, Ospedali di Ceva, Mondovì, Savigliano e Saluzzo

<sup>2</sup> S.C. Pediatria 1 U, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino

<sup>3</sup> S.C. Genetica Medica U, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino



Fabio Tattoli

#### ABSTRACT

L'iperuricemia è frequentemente riscontrata nell'attività ambulatoriale nefrologica. Il caso presentato potrebbe dare indicazioni utili a chiarire alcuni aspetti patogenetici.

Si tratta di un paziente di 18 anni, iperuricemico. Genitori non consanguinei, iperuricemia in linea paterna, non patologie neuropsichiatriche in famiglia.

Ritardo nelle acquisizioni neuromotorie, disabilità intellettiva di grado medio, disturbo d'ansia, tratti ossessivo-compulsivi della personalità.

Funzione renale ed ecografia renale nella norma. Evidenza di iperuricemia nel 2015.

Mai episodi gottosi e/o litiasici, avviava all'opurinolo: 100 mg a giorni alterni, senza effetti collaterali, controllo dell'uricemia nel range, uricuria lievemente inferiore alla norma.

Visto il complesso quadro clinico, effettuava un'analisi genetica array-CGH. Si evidenziava una delezione sul braccio corto del cromosoma 3 (3p12.3) ed una duplicazione sul braccio lungo del cromosoma 19 (19q13-42).

La delezione 3p12.3 (eredità paterna), coinvolge il gene ROBO2.

La duplicazione 19q13.42, (eredità materna), comprende i geni NLRP12, DPRX, ZNF331.

Il gene ROBO2, con le sue mutazioni, è associato a reflusso vescico ureterale.

Il gene NLRP12 codifica per proteine denominate "NALPs", formanti una sottofamiglia delle proteine "CATERPILLER". Molte "NALPs" come anche le NALPs 12 presentano un dominio N-terminale (DYP) con una purina. Visto che l'acido urico è un sottoprodotto del metabolismo delle purine, considerata la familiarità, riteniamo che si possa ipotizzare che le mutazioni riscontrate, in particolare quelle riguardanti il gene NLRP-12, possano avere un ruolo nella presenza dell'iperuricemia.

Riteniamo che nei pazienti con iperuricemia, associata ad un quadro neurologico di particolare compromissione, è verosimile che sia presente un deficit genetico comune sotteso.

**PAROLE CHIAVE:** acido urico, disabilità intellettiva, genetica, allopurinolo

#### ABSTRACT

Hyperuricemia is frequently found in nephrology.

The case presented may be useful to clarify some pathogenetic aspects. It is a patient of 18 years, hyperuricaemic. Non-consanguineous parents, hyperuricemia in the paternal line, not neuropsychiatric disorders in the family. Delay in neuromotor acquisitions, average intellectual disabilities, anxiety disorder, obsessive-compulsive personality traits.

Normal renal function and renal ultrasound. Evidence of hyperuricemia in 2015.

Never gouty episodes and / or lithiasis, initiated allopurinol 100 mg on alternate days, with no side effects, uric acid in the control range, slightly below normal uricuria.

Given the complex clinical, he carried out a genetic analysis of array-CGH. He showed a deletion on the short arm of chromosome 3 (3p12.3) and a duplication of the long arm of chromosome 19 (19q13-42).

The deletion 3p12.3 (paternal inheritance), involves the ROBO2 gene.

Duplication 19q13.42, (maternal inheritance), includes NLRP12, DPRX, ZNF331 genes. The ROBO2 gene with its mutation, is associated with vesicoureteral reflux. The NLRP12 gene encodes proteins called "Nalps", forming a subfamily of proteins "CATERPILLAR". Many "Nalps" as well as the "Nalps 12" have an N-terminal domain (DYP) with a purin. Since uric acid is a byproduct of purine metabolism, considered the familiarity, we believe that we can hypothesize that the mutations found, In particular those concerning the NLRP-12 gene, may have a role in the presence of hyperuricemia.

We believe that in patients with hyperuricemia, associated with a particular impairment of neurological picture, it is likely that there is a subtended common genetic deficiency.

**KEYWORDS:** uric acid, intellectual disabilities, genetics, allopurinol

## INTRODUZIONE

---

### Caso clinico

L'iperuricemia (1) è una condizione di frequente riscontro nell'attività ambulatoriale nefrologica ed il caso in oggetto potrebbe dare indicazioni utili a chiarire alcuni aspetti patogenetici.

Descriviamo il caso di un paziente di 18 anni, maschio, caucasico, giunto presso il nostro ambulatorio per il riscontro di iperuricemia. Figlio unico di genitori non consanguinei, iperuricemia in linea paterna (nonna in terapia con allopurinolo, un cugino del padre affetto da IRC secondaria a nefropatia verosimilmente uratica, attualmente portatore di trapianto renale), non patologie di rilievo neurologico/psichiatrico in famiglia a parte depressione post-partum nella nonna materna.

All'anamnesi personale: gravidanza decorsa con minaccia di parto prematuro dalla 22<sup>o</sup> settimana, peso alla nascita 2700 g. (SGA), APGAR 9/9. Ritardo nelle acquisizioni neuromotorie (deambulazione a 20 mesi). Un episodio di crisi convulsiva in corso di episodio febbrile a 2 anni, all'EEG successivo presenza di anomalie aguzze multifocali attivate dal sonno. Awiava Valproato, poi sospeso. Alla successiva valutazione neuropsichiatrica riscontro di disabilità intellettiva di grado medio, disprassia verbale e gestuale, non auto/eteroaggressività. Ad una valutazione ulteriore si riscontrava disturbo d'ansia a tratti ossessivo-compulsivi della personalità. Alla risonanza magnetica cerebrale riscontro di "sfumata iperintensità in T2 in sede peri e sovratrigonale da ambo i lati da riferire verosimilmente alla presenza di spazi perivascolari prominenti con gliosi periferica, ipoplasia del corpo calloso".

Primo riscontro di iperuricemia a Gennaio 2015: iniziava il trattamento con allopurinolo alla dose di 100 mg a giorni alterni, senza effetti collaterali evidenti. Ecografia renale nella norma. All'ECG: PQ corto e piccola onda delta; all'ecocardiogramma: minima insufficienza mitralica; alla visita oculistica: astigmatismo, cristallino in sede. All'esame obiettivo cute rosea senza lesioni, attività cardiaca ritmica, non rumori aggiunti polmonari, addome piano trattabile, non dolente né dolorabile alla palpazione superficiale e profonda, aspetto longilineo, BMI 17.4%, buon controllo pressorio (PA 120/72 mmHg), dita delle mani lunghe ed affusolate, agenesia incisivi laterali, disabilità intellettiva.

Il paziente non ha mai presentato episodi gottosi e/o litiasici, il controllo dell'uricemia si è mantenuto correttamente nei range nel corso dell'ultimo anno, l'uricuria era lievemente inferiore alla norma (ultimo valore di Febbraio 2016 era 353 mg/die).

Visto il quadro clinico del paziente caratterizzato da disabilità intellettiva di grado medio, disturbo d'ansia con tratti ossessivi compulsivi della personalità, l'esito della RM cerebrale e la contemporanea presenza di iperuricemia, allo scopo di meglio chiarire l'origine di tale condizione patologica complessa, effettuava un'analisi genetica array-CGH, indagine che come è noto ha rivoluzionato le strategie di approccio diagnostico ai pazienti con ritardo mentale ed anomalie congenite (2, 3, 4).

### Risultati dell'indagine genetica

L'analisi ha evidenziato una delezione sul braccio corto del cromosoma 3, la cui dimensione minima-massima è di 257-333 Kb. Il punto di rottura prossimale è localizzato nell'intervallo tra 76.764.323 bp (dose normale) e 76.797.256 bp (difetto di base: delezione); il punto di rottura distale è compreso nell'intervallo tra 77.054.662 bp (difetto di base: delezione) e 77.097.317 bp (dose normale).

Una duplicazione sul braccio lungo del cromosoma 19, la cui dimensione minima-massima è di 238-302 Kb. Il punto di rottura prossimale è localizzato nell'intervallo tra 54.055.574 bp (dose normale) e 54.080.106 bp (difetto di dose: duplicazione); il punto di rottura distale è compreso nell'intervallo tra 54.318.203 bp (difetto di dose: duplicazione) e 54.357.868 bp (dose normale).

## Discussione

Il paziente quindi presentava una delezione 3p12.3 ed una duplicazione 19q13.42.

La delezione 3p12.3 è ereditata dal padre e coinvolge nella sua estensione minima l'introne 1 dell'isoforma 1 del gene ROBO2 ("roundabout guidance receptor 2") (NM 001128929).

La duplicazione 19q13.42 è ereditata dalla madre e comprende nella sua estensione minima i geni NLRP12 (MIM 609648), DPRX (MIM 611165) e ZNF331 (NM 606043).

Ricordiamo che la delezione o la deficienza è la perdita di una porzione cromosomica in conseguenza di un evento di rottura cromosomica. Queste possono essere terminali: quando abbiamo una rottura, appunto, nella porzione terminale del cromosoma, o interstiziale, quando abbiamo una doppia rottura con perdita della porzione cromosomica interna e riunione delle estremità libere.

Mentre una duplicazione è un tipo di anomalia citogenetica, o mutazione cromosomica, causata dal raddoppiamento di un tratto di un cromosoma: si verifica quando un frammento di un cromosoma si lega all'omologo causando una doppia presenza di geni per lo stesso locus.

Il gene ROBO2, gene codificante proteine della famiglia ROBO appartenenti alla superfamiglia delle immunoglobuline, presenta un particolare interesse per i nefrologi, è infatti noto il suo ruolo chiave nel controllo della formazione del tratto ureterale (5). Infatti le mutazioni di questo gene sono associate a reflusso vescico ureterale e forme di reflusso vescico ureterale familiare (6).

La malattia da reflusso vescico ureterale è in realtà una famiglia di forme geneticamente correlate, ne sono note almeno 8 con l'acronimo VUR numerate in sequenza (1-8) (7,8,9,10,11,12).

Particolarmente associata a mutazioni del gene ROBO2, è la forma 2 di reflusso vescicoureterale ("vescicoureteral reflux 2") appartenente al gruppo delle anomalie congenite del rene e del tratto urinario. E' caratterizzato dal reflusso delle urine dalla vescica nell'uretere e qualche volta anche a livello pelvico, ed è un fattore di rischio di infezioni del tratto urinario.

La malattia deriva da un anomalo sviluppo della giunzione ureterovesicale. In combinazione con reflusso intrarenale, la conseguente reazione infiammatoria potrebbe esitare in un danno renale parenchimale o nefropatia da reflusso. Diffuse cicatrizzazioni renali impediscono il corretto sviluppo della funzione renale e predispongono il paziente ad ipertensione arteriosa, proteinuria ed insufficienza renale anche fino allo stadio terminale (13).

Il gene NLRP12 codifica per proteine citoplasmatiche denominate "NALPs", che formano una sottofamiglia appartenente alla grande famiglia delle proteine "CATERPILLER" (14). Molte piccole proteine NALPs come anche le NALPs 12 presentano un dominio N-terminale (DYP) con una purina (MEFV: MIM 608107), seguiti da un dominio NACHT, un dominio NACHT associato (NAD) ed una regione ripetuta leucina C terminale (LRR). Le mutazioni del gene NLRP12 presentano un ruolo riconosciuto nelle vie di attivazione infiammatoria.

## Conclusione

Una delle ipotesi diagnostiche differenziali su questo caso è stata la Sindrome di Kelley-Seegmiller, caratterizzata da deficienza di ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi, con

presenza di iperuricemia, urolitiasi e disordini neurologici importanti (15-16), ma tale ipotesi è stata esclusa per il quadro neurologico non caratteristico presentato dal paziente. Le mutazioni presentate dal paziente finora sono di incerto significato patogenetico, ma visto che l'acido urico è un sottoprodotto del metabolismo delle purine, considerata la familiarità, riteniamo che si possa ipotizzare che le mutazioni riscontrate, in particolare quelle riguardanti il gene NLRP-12 possano avere un ruolo nella presenza dell'iperuricemia.

Il trattamento con allopurinolo, pur nel breve termine (24 mesi), ha comunque controllato in maniera efficace i livelli sierici dell'acido urico e si presenta quindi come un rimedio terapeutico adeguato.

In conclusione nei pazienti con iperuricemia associata ad un quadro neurologico di particolare compromissione, è verosimile che sia presente un deficit genetico comune sotteso e che, comunque, l'allopurinolo è in grado di ripristinare il deficit metabolico della via delle purine. Non sono state altresì apprezzabili evidenti variazioni del quadro neuropsichiatrico. Non esistono, ovviamente, indicazioni a proporre l'indagine genetica nella totalità di questi pazienti complessi, ma sarebbe certo auspicabile poter confermare questa ipotesi sulla base di uno studio su grandi numeri.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2016 Nov;32(11):1863-1869.
2. Miclea D, Peca L, Cuzmici Z. Pop IV. Genetic Testing in patients with global developmental delay/ intellectual disabilities. A review. *Clujul Med.* 2015;88(3):288-92. doi: 10.15386/cjmed-461. Epub 2015 Jul 1.
3. Giugliani R, Brusius-Facchin AC, Pasqualim G, Leistner-Segal S, Riegel M, Matte U. Current molecular genetics strategies for the diagnosis of lysosomal storage disorders. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(1):113-23.
4. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L. et al. *Eur J Paediatr Neurol.* Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013 Nov;17(6):589-99.
5. Hwang DY, Kohl S, Fan X et al. Mutations of the SLIT2-ROBO2 pathway genes SLIT2 and SRGAP1 confer risk for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Hum Genet.* 2015 Aug;134(8):905-16.
6. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F et al. ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Apr;19(4):825-31.
7. Nino F, Ilari M, Noviello C et al. Genetics of Vesicoureteral Reflux. *Curr. Genomics.* 2016 Feb; 17 (1): 70-79.
8. Lu W, Van Eerde AM, Fan X et al. Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am. J. Hum. Genet.* 2007 Apr; 80(4): 616-632.
9. Gimelli S, Caridi G, Beri S et al. Mutations in SOX17 are associated with congenital Anomalies of the kidney and the urinary tract. *Hum. Mutat.* 2010 Dec; 31 (12): 1352-59.
10. Briggs CE, Guo CY, Schoettler C et al. A genome scan in affected sib-pairs with Familial vesicoureteral reflux identifies a locus on chromosome 5. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010 Feb; 18 (2): 245-50.
11. Weng PL, Sanna-Cerchi S, Hensle T et al. A recessive gene for primary Vesicoureteral reflux maps to chromosome 12p11-q13. *J. Am. Soc Nephrol.* 2009 Jul; 20 (7): 1633-1640.
12. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A et al. TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux. *J. Am. Soc Nephrol.* 2013 Jul; 24 (8):1313-22.
13. ROBO2 Gene – GeneCards/ ROBO2 Protein / ROBO2 Antibody. Disponibile su: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ROBO2> (accesso il 19 Gennaio 2017).
14. NLRP12 Gene – GeneCards/ NAL12 Protein / NAL 12 Antibody. Disponibile su:<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NLRP12> (accesso il 20 Gennaio 2017).
15. Brunner J, Lotschutz D, Kelley-Seegmiller syndrome. *Klin. Padiatr.* 2008 Jan-Feb; 220 (1): 21-3.
16. Sebesta I, Stiburkova B, Dvorakova L, et al. Unusual presentation of Kelley-Seegmiller Syndrome. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008 Jun; 27 (6): 648-55.

### Corrispondenza a:

Dott. Fabio Tattoli: Ospedale Ceva  
Regione San Bernardino 1, 12073 Ceva (CN)  
Tel: 0174.67.66.89/90, 339 7382152  
Fax 0174.67.66.98.  
E-mail: Fabio.Tattoli@aslcn1.it