

Una insolita coppia: caso clinico di coesistenza di SUEa e malattia di Fabry

Nefrologo in corsia

Salvatore Coppola¹, Vincenzo Cuomo¹, Cesare Gerardo Riccio¹, Ludovica d'Apice²,
Walter de Simone³, Giovambattista Capasso⁴

¹UOSD Nefrologia e dialisi, PO Piedimonte Matese, ASL Caserta

²Già Direttore UOC Nefrologia e dialisi AO Caserta

³Già Direttore UOC Nefrologia e dialisi AO Avellino

⁴Professore Ordinario di Nefrologia, Università degli Studi della Campania, Luigi Vanvitelli



Salvatore
Coppola

Corrispondenza a:

Salvatore Coppola

UOSD Nefrologia e Dialisi, P.O. A.G.P. Piedimonte Matese, ASL Caserta

Via Matese, 81016 Piedimonte Matese, Caserta, Italia

Tel/Fax: 039-0823544203

E-mail: coppola.salvatore@tin.it; salvatore.coppola@aslcaserta1.it

ABSTRACT

La sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa) è una patologia sistemica rara, potenzialmente letale (1–4), in grado di colpire sia gli adulti che i bambini, causa di una microangiopatia trombotica (TMA) (5) che porta alla formazione di trombi all'interno dei piccoli vasi sanguigni con deficit multiorgano. La patogenesi della SEUa si inquadra in una sorta di attivazione cronica e incontrollata del sistema del complemento per mutazione genetica di alcune proteine solitamente deputate alla sua autoregolazione (6,7). Oggi, la diagnosi rapida della patologia e l'avvio tempestivo del trattamento con eculizumab, migliorano gli esiti di insufficienza renale, ictus e infarto (8–10).

La malattia di Fabry è una rara tesaurismosi, X linked, dovuta al deficit dell'attività dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A (11-13), necessario al catabolismo fisiologico dei glicosfingolipidi. Le manifestazioni cliniche multisistemiche provocano una grave patologia degenerativa. Il sospetto diagnostico basato su anamnesi e attenta ricerca dei sintomi e confermato, poi, dal dosaggio enzimatico dell'alfa galattosidasi o dall'analisi molecolare, consente il trattamento precoce del paziente con terapia enzimatica sostitutiva, garantendo la risoluzione e/o il rallentamento dell'evoluzione della malattia soprattutto a carico di cervello, cuore e reni.

In questo lavoro, descriviamo il caso clinico di una paziente portatrice di entrambe le malattie rare.

PAROLE CHIAVE: SUEa, eculizumab, malattia di Fabry, alfa galattosidasi, terapia enzimatica sostitutiva

Caso clinico

Riportiamo il caso clinico di una paziente nata nel 1980, prima di due sorelle, in riferita a.b.s fino a gennaio del 2001, epoca in cui presentò un episodio di macroematuria, trattato con terapia antibiotica per sospetta cistite emorragica. Dopo un mese, all'esame delle urine, presentava ancora microematuria. Nel corso del 2001 continuò a lamentare astenia, attribuita allo stress per lo studio e al contemporaneo lavoro di modella, ma non fu sottoposta ad ulteriori esami ematici. A fine dicembre dello stesso anno, si verificò un secondo episodio di macroematuria con dispnea da sforzo lieve, febbricola, alvo diarroico per la durata di un solo giorno. Ad inizio gennaio del 2002 venne ricoverata presso la Nefrologia dell'A.O. di Caserta per riscontro di insufficienza renale acuta (IRA) con creatininemia di 7,3 mg/dl. Presentava febbre, macroematuria, piastrinopenia, anemia emolitica, riduzione di C₃, LDH elevata, autoanticorpi e test di Coombs negativi, anche gli esami colturali risultarono negativi per infezioni batteriche (Shiga-toxin da E.Coli o Shigella dysenteriae). Fu posta diagnosi di SUE e la paziente fu sottoposta ad emodialisi (HD) e plasmaferesi. Dopo quasi un mese di trattamento, migliorata la creatininemia (1,5-2,0 mg/dl), ma persistendo piastrinopenia (plt 56.000) e schistociti 3%, ipertensione sisto-diastolica (150-100 mmHg) e febbricola, la paziente, per mancanza di posti letto all'ospedale di Caserta, fu trasferita presso la Ematologia dell'A.O. di Avellino. All'ingresso Hb 9,7 g/dl; LDH 837 U/L; C₃ e C₄ ridotti; proteinuria 7 gr/24 ore; screening immunologico negativo; Ab anticardiolipina assenti; aptoglobina <5 (v.n >36) per persistenza dell'emolisi. Fu praticata terapia con Vincristina alla dose di 2 mg nei giorni 1, 5, 9, 13, e Deltacortene 100 mg/die; oltre ad antiipertensivi e plasma in infusione continua.

Per il verificarsi di un peggioramento della funzione renale con stato anasarcatico e crisi comiziali, la paziente fu trasferita prima in TIR da dove, migliorata la sintomatologia, passò in Nefrologia. All'ingresso, **esami strumentali:** Rx torace negativo; Ecocardiogramma: lieve IVS; Ecografia renale: reni aumentati di volume, globosi, con aumento dello spessore corticale, irrorazione conservata, non segni di stasi. **Esami di laboratorio:** LDH elevato (890 UI), bilirubina e transaminasi nella norma; emocolture negative, screening immunologico negativo; tampone faringeo positivo per streptococco gruppo C (ciclo di eritromicina). Venne praticata HD con scomparsa dell'anasarca; deltacortene 50mg/die e vincristina per conclusione ciclo; terapia antiipertensiva; plasmaferesi con albumina al 5% con scambio di 2lt di plasma a seduta; infusione continua di octoplas; prociclide 2fl/die. La paziente fu sottoposta a **biopsia renale:**

1. **M.O.:** glomeruli ipersegmentati, membrane basali localmente ispessite e, a tratti, ripiegate. Nei lumi dei capillari glomerulari si evidenziano piccoli trombi occludenti, presenti anche cellule infiammatorie mononucleate e polimorfonucleati. Evidenza di aumento focale del mesangio con aree di mesangiolisi. Nelle arteriole interlobulari è presente ispessimento della parete per l'accumulo di materiale mucoide che restringe il lume, mentre altri lumi appaiono completamente occlusi da materiale trombotico. Il quadro istologico, in accordo con i dati dell'immunofluorescenza, è compatibile con la diagnosi di danno renale secondario a microangiopatia trombotica
2. **Mario Negri, Bergamo:** analisi molecolari e biochimiche del gene HF (locus 1q32) codificante per il fattore H del C: **evidenza di mutazione A305G del SCR1 del fattore H.** La mutazione dell'arginina con la glicina è presente in eterozigosi, indicando che una copia del gene HF è mutata, mentre un altro allele è normale. La stessa mutazione è presente in eterozigosi nel padre della paziente, mentre, in uno zio paterno, è presente in omozigosi, interessando entrambe le copie del gene HF. Si propende per familiarità positiva per il difetto della frazione C3 del C, suggestiva per predisposizione genetica alla SUEa

Da giugno 2002 a gennaio 2006 la paziente ha praticato terapia con HD bisettimanale, poi sospesa per un lento, ma sufficiente, recupero della funzione renale (e-GFR tra 20 e 25ml/min). Nell'estate del 2007 si sposa, ma a gennaio 2008, per recidiva di SUEa alla nona settimana di gravidanza, venne sottoposta a interruzione terapeutica della stessa, con necessità di riprendere l'HD fino a maggio dello stesso anno. Da quel momento la paziente è rimasta in terapia conservativa fino a luglio 2015, quando i segni clinici e laboratoristici hanno posto indicazione a ripresa dell'HD con contemporaneo inizio di terapia con eculizumab per oltre un anno. Valutata "la quiescenza della malattia" in base al CH50 e ai segni clinici (Figura 1), e il desiderio della paziente di ridurre e/o interrompere la terapia soprattutto per la perdita dei capelli, il farmaco è stato sospeso, pur continuando a monitorare emoglobina, piastrine, lattico deidrogenasi a 2 e a 4 settimane, poi ogni mese per sei mesi e poi ogni 3 mesi, e informando la paziente dell'elevato rischio di recidiva (>30%).



Fig. 1: Esiti di lesioni microvascolari alle gambe

La descrizione di questo caso clinico giustifica la naturale empatia nei confronti di questa ragazza che, mai, ha smesso di accompagnare la sua malattia con un disarmante sorriso. Quello descritto, purtroppo, non è tutto.

A dicembre 2017 per l'improvviso insorgere di dispnea a riposo, la paziente ha praticato ecocardiogramma che ha mostrato i segni di una severa insufficienza valvolare aortica e mitralica. Il 18 gennaio è stata sottoposta, presso la cardiocirurgia dell'A.O. di Salerno, ad intervento di sostituzione valvolare aortica e mitralica con valvole meccaniche. Ritornata dopo oltre un mese presso il nostro centro, la paziente ha accettato di sottoporsi allo screening per malattia di Fabry (14–15) che stavamo effettuando ai pazienti in terapia emodialitica ambulatoriale e con diagnosi di nefropatia non nota. Sono stati studiati 20 pazienti e lei è risultata l'unica portatrice di malattia di Fabry (Figura 2).

GENE	COORDINATE DELLA VARIANTE	STATO DI ZIGOSI	PARAMETRI MISURATI IN SILICO*	FREQUENZA ALLELICA**	TIPO E CLASSIFICAZIONE
GLA	ChrX(GRCh37):g.100658816G>A NM_000189.2:c.352C>T p.(Arg118Cys) Esone 2	Eterozigote	PolyPhen: Probabilmente dannosa Align-GVGD: C35 SIFT: Deleteria MutationTaster: Polimorfismo Conservazione: nt debole/aa moderato	gnomAD: 0.00021 ESP: 0.00038 1000 G: - CentoMD: 0.0024	Missenso Patogenica (class 1)

Descrizione della variante basata su Alamut Batch (ultima versione disponibile del database). * AlignGVGD: C0: bassa probabilità di interferire con la funzione, C35: alta probabilità di interferire con la funzione, algoritmi predittivi di solicong: SSF, MaxEnt, HSF. ** Genome Aggregation Database (gnomAD), Exome Sequencing Project (ESP), 1000Genome project (1000G) e CentoMD® (ultima versione disponibile del database). *** basato sulle raccomandazioni dell'ACMG

INTERPRETAZIONE DELLA VARIANTE:

GLA, c.352C>T p.(Arg118Cys)

La variante c.352C>T p.(Arg118Cys), rilevata nell'esone 2 del gene *GLA*, è stata inizialmente descritta come patogenica da Spada *et al.*, 2006 (HGMD professional 2017.4 - PMID: 16773563). Lo stesso studio ha mostrato che la variante porta ad una attività enzimatica residua del 29% rispetto all'attività della proteina wild-type, in linea con altri studi come Lukas *et al.*, il 2013 (PMID: 23935525). Un recente studio condotto da Ferreira *et al.*, 2015 (PMID: 25468652) suggerisce che la lieve/moderata riduzione dell'attività enzimatica associata con la variante missenso p.Arg118Cys non è sufficiente a causare il classico fenotipo associato alla malattia di Fabry, ma potrebbe essere un modulatore del rischio multifattoriale per la manifestazione di malattie cerebrovascolari. Per cui nello studio di Ferreira *et al.* 2015 la variante è classificata come avente bassa patogenicità. La variante è classificata come patogenica (classe 1) secondo le raccomandazioni di Centogene e dell'ACMG (si prega di vedere le informazioni aggiuntive riportate sotto, riguardanti i dettagli sulla classificazione).

La presenza di una variante nel gene *GLA* con una concentrazione standard di liso-Gb3 può risultare in una forma più lieve della malattia di Fabry, forse organo-specifica solo con infarto o cardiomiopatia (una costellazione che tipicamente associamo a livelli molto bassi di liso-Gb3).

CLASSIFICAZIONE DELLE VARIANTI IN USO A CENTOGENE (BASATO SULLE RACCOMANDAZIONI DELL'ACMG):

Classe 1 – Patogenica

Classe 4 – Probabilmente benigna

Classe 2 – Probabilmente patogenica

Classe 5 – Benigna

Classe 3 – Variante di significato incerto (VUS)

In aggiunta, altri tipi di varianti con rilevanza clinica possono essere identificate (p. es. fattori di rischio, modificatrici).

Fig.2: Risultato del test di screening per malattia di Fabry

Tutti i componenti della sua famiglia (padre, madre, sorella), compresi gli zii materni, hanno accettato a quel punto di praticare il test. Lo screening è risultato negativo per il padre, la sorella e gli zii, mentre la madre, anche lei cardiopatica (come sua madre) e già sottoposta nel 1998 ad intervento di sostituzione di valvola aortica, è risultata affetta da malattia di Fabry.

Non sono a nostra conoscenza casi clinici simili riportati in letteratura. Grazie ai progressi della ricerca è stato possibile fare diagnosi prima e trattare poi anche un caso così raro. La paziente, oggi in lista d'attesa per trapianto renale sia presso l'A.O. di Salerno che all'Istituto Mario Negri di Bergamo, può guardare al futuro con maggiore serenità.

BIBLIOGRAFIA

1. Kavanagh, D., et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull*, 2006;77-78,5-22.
2. Caprioli, J., et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*, 2006;108(4):1267-1279.
3. Langman, C. Systemic Multi-Organ Complications in Atypical Hemolytic-uremic Syndrome (aHUS): Retrospective Study in a Medical Practice Setting. *Haematologica* 2012;97(s1),195-196. Abstract 0490.
4. Laurence, J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *From Clin Adv Hematol Oncol* 10(10 Suppl 17) 2012;1-12.
5. Noris, M., et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844-1859.
6. Meri, S. Loss of self-control in the complement system and innate autoreactivity. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:93-105.
7. Walport, M. J. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-1066.
8. Legendre, C. M., et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2169-2181.
9. Ohanian, M., et al. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol* 2011;3:5-12.
10. Sallee, M., et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):2028-2032.
11. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, et al. (eds). *The Online Metabolic and Molecular Bases of inherited disease*. McGraw-Hill: New York, 2014.
12. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG et al. Conference Participants. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284-293.
13. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C; Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1600-1607.
14. Spada et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):31-40.
15. Ferreira et al. The alpha-galactosidase A p.Arg118Cys variant does not cause a Fabry disease phenotype: data from individual patients and family studies. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):248-258.