

## Un caso di iperprolinemia di tipo I... Cosa c'entra il rene?

Nefrologo in corsia

Manuela Rizzo<sup>1</sup>, Maria Amicone<sup>1</sup>, Maria Luigia Sellitti<sup>1</sup>, Antonella Marino<sup>1</sup>, Anna Sannino<sup>1</sup>, Ivana Capuano<sup>1</sup>, Antonio Pisani<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia

**Corrispondenza a:**

Manuela Rizzo

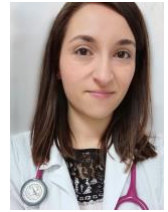
Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia

Via Pansini, 5

80131, Napoli, Italia

Tel. 3274955381

e-mail: manuelarizzo@live.it



Manuela Rizzo

### ABSTRACT

L'iperprolinemia è una rara condizione genetica determinata da un'anomalia nel pathway metabolico della prolina. Il quadro clinico dell'iperprolinemia di tipo I è caratterizzato da disturbi neuro-psichiatrici, che si manifestano precocemente e nella stragrande maggioranza dei casi determinano diagnosi in età infantile.

La letteratura descrive fra le caratteristiche cliniche associate all'iperprolinemia di tipo I anche la presenza di nefropatia, più spesso specificata come patologia di tipo malformativo. Tuttavia non sono stati finora descritti casi in cui le manifestazioni renali abbiano permesso di porre diagnosi di iperprolinemia di tipo I.

Presentiamo il caso di una giovane paziente in follow-up nefrologico in cui l'approfondimento diagnostico relativo alle anomalie nefro-urologiche ha condotto a diagnosi tardiva di iperprolinemia di tipo I all'età di 24 anni.

Lo studio familiare ha evidenziato nel padre della paziente la medesima delezione 22q11.21 e elevati livelli ematici di prolina in assenza di manifestazioni cliniche.

Suggeriamo pertanto, alla luce dell'alta frequenza di mutazioni coinvolgenti 22q11 e PRODH nella popolazione generale, di considerare questa rara condizione in pazienti con malformazioni renali congenite, anche in presenza di sintomi neurologici sfumati e storia familiare negativa.

**PAROLE CHIAVE:** iperprolinemia, iperprolinemia di tipo I, nefropatie genetiche, nefropatia ostruttiva, nefropatia malformativa

## Introduzione

L'iperprolinemia è una rara condizione nella quale un'anomalia genetica che altera il pathway metabolico della prolina determina aumento della concentrazione ematica di prolina associato a manifestazioni cliniche di diversa entità.

Esistono due diversi disordini monogenici autosomici recessivi, iperprolinemia di tipo I e tipo II, differenti per caratteristiche biochimiche e cliniche, in base allo specifico enzima coinvolto.

L'iperprolinemia di tipo I è causata dal malfunzionamento della prolina ossidasi (proline-oxidase, POX), il primo enzima del pathway, che converte la prolina in 1-pirrolina-5-carbossilato (1-pyrroline-5-carboxylate, P5C). POX è codificato dal gene PRODH presente sul braccio lungo del cromosoma 22 (22q11.21), e la malattia insorge per diversi tipi di mutazioni, delezioni e/o polimorfismi del gene PRODH presenti in omozigosi o eterozigosi composta.

L'iperprolinemia di tipo I si manifesta tipicamente con disordini neuro-psichiatrici (epilessia, disabilità intellettiva, ritardo del linguaggio, autismo, schizofrenia, disturbo bipolare). I disordini neuro-psichiatrici si manifestano precocemente e nella stragrande maggioranza dei casi determinano diagnosi in età infantile per concomitante riscontro di elevati livelli ematici di prolina ed elevati livelli urinari di prolina, idrossiprolina e glicina [1]. I casi più severi sono associati a mutazioni determinanti riduzione >70% dell'attività enzimatica di POX e, nonostante le limitate informazioni, questi casi sembrano associati a livelli di prolinemia molto elevati (>800 µM). È stata inoltre postulata una associazione genotipo-fenotipo sulla base della specifica mutazione. Risulta interessante osservare come lo studio dei familiari dei casi affetti da iperprolinemia abbia permesso di riscontrare un andamento benigno in alcuni soggetti in cui è presente l'anomalia genetica in totale assenza di manifestazioni cliniche [2].

Accanto alle manifestazioni neuro-psichiatriche, è spesso menzionata la possibile coesistenza di nefropatia nei pazienti con iperprolinemia di tipo I, più spesso specificata come patologia di tipo malformativo. Tuttavia, mentre l'associazione fra iperprolinemia e disordini neuro-psichiatrici, in particolare schizofrenia [3], è stata lungamente indagata, la letteratura non approfondisce la relazione fra nefropatia e iperprolinemia [4–6].

Presentiamo il caso di una giovane paziente in follow-up nefrologico in cui l'approfondimento diagnostico relativo ad anomalie nefro-urologiche ha condotto a diagnosi tardiva di iperprolinemia di tipo I all'età di 24 anni.

## Case report

Esaminiamo il caso di M.C.M., paziente donna di 24 anni in follow-up nefrologico per insufficienza renale cronica secondaria a nefropatia ostruttiva.

La storia familiare risultava caratterizzata da poliabortività nel ramo paterno (nonna, zie), quella fisiologica da parto eutocico a 39° W, con peso corporeo alla nascita di 3,29 kg, Apgar a 1' 5, a 5' 10. Nei primi giorni di vita la paziente veniva trasferita in struttura pediatrica specializzata per ipotonia generalizzata prevalentemente assiale, scarsa reattività, riflessi neonatali non completamente evocabili, aspetto dismorfo volto (regione oro-mandibolare, ipoplasia mandibolare "bocca a pesce"). Qui veniva praticata ecografia addome con evidenza di ipoplasia rene destro (3 cm) e idroureteronefrosi lieve a sinistra. A due mesi di vita la paziente presentava infezione delle vie urinarie, l'ecografia di controllo risultava sovrapponibile alla precedente e la cistouretrografia minzionale mostra RVU a sinistra, che veniva corretto chirurgicamente a 12 mesi.

Intorno ai 3 anni di età la paziente iniziava a manifestare declino della funzione renale. Alla

scintigrafia renale sequenziale con Mag3 si evidenziava rene destro regolare morfovolumetricamente con disomogena perfusione e captazione (captazione 65%), rene sinistro rimpicciolito con perfusione e captazione ridotte e diffusamente disomogenee (captazione 35%) e bilateralmente lieve dilatazione pieloureterale.

Successivamente l'esame urodinamico rivelava ridotta compliance vescicale per cui si intraprendeva terapia con Ossibutinina. A 8 anni la paziente praticava intervento di commissurotomia per fusione delle piccole labbra. A 10 anni la scintigrafia renale sequenziale risultava sovrapponibile alla precedente e a 13 anni l'esame urodinamico risultava migliorato, per cui veniva sospesa l'Ossibutinina. A 14 anni la scintigrafia renale statica con DMSA mostrava rene destro con dimensioni lievemente aumentate come da ipertrofia compensatoria (captazione 69%) e rene sinistro disomorfico, rimpicciolito, con ridotta captazione al polo superiore (scar). A 18 anni l'ecografia renale mostrava dimensioni ridotte e lieve riduzione della differenziazione corticomidollare bilateralmente.

Al compimento della maggiore età la paziente iniziava quindi follow-up nefrologico presso il nostro ambulatorio.

Nell'ambito dell'approfondimento diagnostico, a 24 anni veniva praticato array-CGH che rivelava una delezione 22q11.21. Questa anomalia, unitamente a una possibile concomitante variante patogenetica nell'altro allele del gene PRODH, è compatibile con un quadro di iperprolinemia di tipo I. Il dosaggio prolina plasmatica risultava 711  $\mu\text{M}/\text{l}$  (vn 50-350), confermando il sospetto diagnostico.

Lo studio familiare evidenziava quindi nel padre della paziente la medesima anomalia coinvolgente 22q11.21 e livelli ematici di prolina 841  $\mu\text{M}/\text{l}$  in assenza di manifestazioni cliniche.

## Discussione e conclusione

L'iperprolinemia di tipo I è una rara condizione genetica. Nella stragrande maggioranza dei casi la clinica è dominata da disordini neuro-psichiatrici, che si manifestano precocemente e determinano diagnosi in età infantile per concomitante riscontro di elevati livelli ematici di prolina ed elevati livelli urinari di prolina, idrossiprolina e glicina. Le manifestazioni nefro-urologiche, sebbene descritte in letteratura, risultano marginali, e non sono stati finora descritti casi in cui abbiano permesso di porre diagnosi di iperprolinemia di tipo I.

Nel caso appena descritto il quadro clinico, complicato alla nascita da gravi alterazioni neurologiche (ipotonia generalizzata prevalentemente assiale, scarsa reattività, riflessi neonatali non completamente evocabili, aspetto disomorfico volto), nel corso degli anni è stato prevalentemente caratterizzato dalle manifestazioni nefro-urologiche, determinando diagnosi tardiva di iperprolinemia di tipo I all'età di 24 anni.

È interessante inoltre sottolineare che, nonostante l'anamnesi familiare della paziente risultasse muta, lo studio familiare ha evidenziato nel padre della paziente la medesima delezione 22q11.21 e livelli ematici di prolina 841  $\mu\text{M}/\text{l}$  in assenza di manifestazioni cliniche.

Suggeriamo pertanto, alla luce dell'alta frequenza di mutazioni coinvolgenti 22q11 e PRODH nella popolazione generale, di considerare queste alterazioni in pazienti con malformazioni renali congenite, anche in presenza di sintomi neurologici sfumati e storia familiare negativa.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Namavar Y, Duineveld DJ, Both GIA, Fiksinski AM, Vorstman JAS, Verhoeven-Duif NM, Zinkstok JR. Psychiatric phenotypes associated with hyperprolinemia: A systematic review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2021 Jul;186(5):289-317. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32869>.
2. Guilmatre A, Legallic S, Steel G, Willis A, Di Rosa G, Goldenberg A, Drouin-Garraud V, Guet A, Mignot C, Des Portes V, Valayannopoulos V, Van Maldergem L, Hoffman JD, Izzi C, Espil-Taris C, Orcesi S, Bonafé L, Le Galloudec E, Maurey H, loos C, Afenjar A, Blanchet P, Echenne B, Roubertie A, Frebourg T, Valle D, Champion D. Type I hyperprolinemia: genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2010 Aug;31(8):961-5. <https://doi.org/10.1002/humu.21296>.
3. Clelland JD, Read LL, Drouet V, Kaon A, Kelly A, Duff KE, Nadrich RH, Rajparia A, Clelland CL. Vitamin D insufficiency and schizophrenia risk: evaluation of hyperprolinemia as a mediator of association. *Schizophr Res.* 2014 Jun;156(1):15-22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.017>.
4. Schafer IA, Scriver CR, Efron ML. Familial hyperprolinemia, cerebral dysfunction and renal anomalies occurring in a family with hereditary nephropathy and deafness. *N Engl J Med.* 1962 Jul 12;267:51-60. <https://doi.org/10.1056/NEJM196207122670201>.
5. Efron ML. Familial hyperprolinemia. Report of a second case, associated with congenital renal malformations, hereditary hematuria and mild mental retardation, with demonstration of an enzyme defect. *N Engl J Med.* 1965 Jun 17;272:1243-54. <https://doi.org/10.1056/NEJM196506172722401>.
6. Mollica F, Pavone L, Antener I. Familial hyperprolinemia without mental retardation and hereditary nephropathy. *Monogr Hum Genet.* 1972;6:144-5. <https://doi.org/10.1159/000392676>.