



## Diagnosi di CblC a 17 anni e sospensione della dialisi: quando una diagnosi ti cambia la vita

Menni F<sup>1</sup>, Mariani S<sup>2</sup>, Scali M<sup>2</sup>, Paganini S<sup>1</sup>, Ardissino G<sup>1</sup>, Cereda C<sup>3</sup>, Furlan F<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico. <sup>2</sup> Università degli Studi di Milano, Milano, Italia. <sup>3</sup> Lab Rif Reg SNE-MME, Osp V Buzzi, Milano, Italia.

### INTRODUZIONE

La sindrome emolitico uremica (SEU) è una microangiopatia trombótica (TMA), caratterizzata da trombocitopenia ed emolisi. La malattia ha come principale organo bersaglio il rene, determinando un danno renale acuto, tuttavia comporta spesso un coinvolgimento multiorgano<sup>1</sup>. La forma atipica (aSEU), meno comune, può essere causata da un'alterazione congenita del metabolismo della cobalamina (deficit di CblC).

### PAZIENTI

Una ragazza di 17 anni, anamnesi muta, giunge in PS per febbre e cefalea, associate ad oligoanuria ed ipertensione arteriosa di stadio II (200/100 mmHg). Si riscontra un quadro di anemia emolitica (8 mg/dL, LDH 896 U/L) con trombocitopenia ( $131 \times 10^9 / L$ ) ed insufficienza renale (creatinina 7.89 mg/dL, urea 51 mg/dL). Agli esami strumentali di approfondimento emerge una disfunzione contrattile del ventricolo sinistro ed un quadro di iperecogenicità corticale renale. La biopsia renale risulta diagnostica per SEU. Per persistenza di anemia severa e oligoanuria viene iniziata emodialisi (HD) con supporto emodinamico, emotrasfusioni ed eritropoietina. Escluse le cause più frequenti di TMA (STEC, deficit ADAMTS13), viene avviata terapia con Eculizumab, senza tuttavia beneficio.

### RISULTATI

A 3 mesi dall'avvio della emodialisi (HD), in assenza di evidenti miglioramenti del profilo emolitico e della funzionalità renale, la paziente è stata presa in carico presso il Policlinico di Milano. In tale sede veniva posta diagnosi di CblC alla luce del riscontro di iperomocisteinemia (237  $\mu\text{mol/L}$ , vn <15  $\mu\text{mol/L}$ ), associata a marcato rialzo di acido metilmalonico plasmatico (MMAp) 46,8  $\mu\text{mol/L}$  (vn < 4  $\mu\text{mol/L}$ ) e urinario (MMAu) 50 mmol/mol. Creat. Ur. (vn < 2 mmol/mol. Creat. Ur.). La diagnosi è stata in seguito confermata dall'analisi molecolare (eterozigosi composta del gene MMACHC per le varianti c.271dup + c.388TC). Dopo 23 gg di terapia specifica con Idrossocobalamina 10 mg/die per via endovenosa, associata a Betaina 6 g/die ed Acido Folico, si assisteva a netto miglioramento del quadro biochimico: omocisteina 21,4  $\mu\text{mol/L}$ , urea 109 mg/dL (vn 15-50 mg/dL), creatinina 4,3 mg/dL (vn 0,55-0,96 mg/dL), MMAp 0,21  $\mu\text{mol/L}$  e MMAu 0,43 mmol/mol creat ur. A circa 2 mesi è stata sospesa emodialisi (HD) e a 1 anno la funzionalità renale è rientrata pienamente nei limiti di norma (creatinina 1,2 mg/dL, urea 56 mg/dL). Persiste ad oggi un quadro di ipertensione di I° grado, ben controllato dalla terapia.

Grafici 1-2. Andamento dei valori di creatinina ed emoglobina pre e post terapia con Vitamina B12, Betaina e Acido Folico.

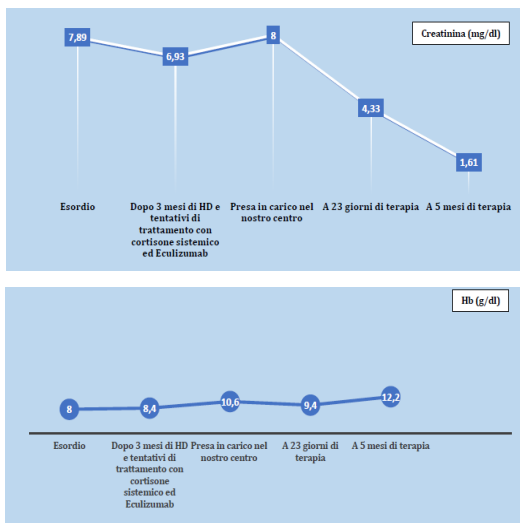


Tabella 1. Andamento degli indici di emolisi, danno renale e markers status Cbl pre e post terapia con Vitamina B12, Betaina e Acido Folico.

| Indici di emolisi                        | Esordio | Dopo 3 mesi di HD e tentativo di trattamento con cortisone sistemico ed Eculizumab | Preso in carico nel nostro centro | A 23 giorni di terapia | A 5 mesi di terapia |
|------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|
| Hb (g/dL)                                | 8       | 8,4                                                                                | 10,6                              | 9,4                    | 12,2                |
| LDH (U/L)                                | 896     | 371                                                                                | 207                               | 428                    | ND                  |
| Aptoglobina (mg/dL)                      | ND      | ND                                                                                 | 36                                | <10                    | 50                  |
| Piastrine ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )  | 131     | 180                                                                                | 260                               | 165                    | 311                 |
| <b>Indici di funzione e danno renale</b> |         |                                                                                    |                                   |                        |                     |
| Urea (mg/dL)                             | 51      | 43                                                                                 | 118                               | 109                    | 56                  |
| Creatinina (mg/dL)                       | 7,89    | 6,93                                                                               | 8                                 | 4,33                   | 1,61                |
| Beta2microglobulina ( $\mu\text{g/L}$ )  | ND      | ND                                                                                 | ND                                | 39443                  | 2708                |
| Microalbuminuria (mg/L)                  | ND      | ND                                                                                 | ND                                | 405,4                  | 16,6                |
| Cistatina C (mg/L)                       | ND      | ND                                                                                 | ND                                | ND                     | 2,08                |
| <b>Indici del metabolismo della Cbl</b>  |         |                                                                                    |                                   |                        |                     |
| Vitamina B12 (ng/L)                      | ND      | ND                                                                                 | 769                               | > 2000                 | ND                  |
| Omocisteina ( $\mu\text{mol/L}$ )        | ND      | ND                                                                                 | 275,2                             | 21,4                   | ND                  |
| MMAp ( $\mu\text{mol/L}$ )               | ND      | ND                                                                                 | 46,87                             | 0,21                   | ND                  |
| MMAu (mmol/mol. Creat. Ur.)              | ND      | ND                                                                                 | 50,7                              | 0,43                   | ND                  |

#### Legenda

ND: dato non disponibile; HD: emodialisi; MMAp: acido metilmalonico plasmatico; MMAu: acido metilmalonico urinario.

### CONCLUSIONI

Le forme di aSEU CblC correlate sono più frequenti in età neonatale ed infantile<sup>2</sup>. E' tuttavia noto l'esordio in seconda infanzia<sup>3</sup>. Questo caso sottolinea come, con una terapia mirata sia possibile revertire il danno renale anche dopo mesi dall'esordio e supporta l'importanza di escludere CblC in ogni paziente con un quadro di anemia microangiopatica.

### BIBLIOGRAFIA

1. Talarico V, Aloe M, Monzani A, et al. Hemolytic uremic syndrome in children. Minerva Pediatr 2016;68:441-55.
2. Menni F, Testa S, Guez S, Chiarelli G, Alberti L, Esposito S. Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome due to methylmalonic aciduria and homocystinuria. Pediatr Nephrol. 2012 Aug;27(8):1401-5.
3. Ardissino G, Perrone M, Tel F, Testa S, Morrone A, Possenti I, Tagliaferri F, Dilella R, Menni F. Late Onset Cobalamin Disorder and Hemolytic Uremic Syndrome: A Rare Cause of Nephrotic Syndrome. Case Rep Pediatr. 2017;2017:2794060.