PTV
FONDAZIONE PTV
POLICLINICO TOR VERGATA

Dipartimento Oncoematologia
U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica
Direttore Prof. G. Novelli

Roma, 22/02/2021

Al Gent.mo Sig. Fernando,
E p.c. Dott. l Silvio

Facciamo seguito alla consulenza genetica svolta in data 12/12/2019 al Sig. Fernando, in merito al sospetto di una forma ereditaria di paraparesi spastica.

Raccordo anamnestico:
A 33 anni comparsa di ipostenia all'arto inferiore destro con dolore, inizialmente interpretato come lombosciatalgia. Dopo alcuni mesi, episodio di iperpiressia con anestesia e contrattura severa degli arti inferiori. In seguito a ricovero, si evidenzia gravissimo deficit B12 con anemia macrocitica, deficit di transferrina e riscontro di Ab anti-parietali positivi, con conferma all'EGDS di gastrite cronica atrofica (quadro peggiorato all'EGDS del 2017 con metaplasia enteroide del fondo). All'EMG evidenza di polineuropatia sensitiva AAII; MEP alterati; SEP con ritardo della conduzione ai 4AA. Nel 2007 peggioramento dell'ipostenia e spasticità all'arto inferiore destro con inizio di terapia con tossina botulinica e FKT. Nel 2012 diplopia sguardo laterale destro con lieve ptosi bilaterale attribuita a deficit III n.c. sinistro. Riscontro iperinsulinemia con ipoglicemia reattiva, per cui intraprende terapia con metformina. Nel 2013 comparsa di distonie focali a varie sedi, occasionalmente associate a disfonia. Eseguita capillaroscopia nel 2013 che mostra un iniziale quadro di connettivopatia con sovvertimento capillare, microemorragie ed ectasie capillari, peggiorato al controllo del 2018 con evidenza di acrocianosi ed alterazioni aspecifiche del microcircolo. Ottobre 2014 comparsa di miosi + ptosi + esoftalmo sinistro, accompagnato da secrezioni mucupurulente, alla RM eseguita a gennaio 2015 si evidenzia un quadro di poliposi ed ipertrofia dei turbinati a sinistra e impegno dei seni paranasali da materiale amorfo, si ipotizza nevralgia del V n.c. da rinosisnusite subliclinica. RM encefalo e midollo spinale in toto eseguita nel 2014 evidenzia una grave ipotrofia temporale prevalentemente a sinistra e lieve ipotrofia frontale prevalentemente a sinistra. Nel 2017 si rivaluta il quadro radiologico che resta sostanzialmente invariato con progressivo assottigliamento dell'adenoipofisi (sella vuota). Nel 2017 eseguito esame urodinamico che accerta vescica ipotonica con svuotamento incompleto. Nel 2018 eseguita colecistectomia per calcolo unico. Segnalata la comparsa di aftosi orale severa e patologia emorroidaria, entrambe migliorate dopo reintegro di vitamina B12. Riferita stipsi ostinata da disfunzione sfinteriale, nel 2019 blocco intestinale da intestino neurologico con fecalomi. Diagnosi sindrome sicca nel 2018, con episodi multipli di lesioni corneali. RM encefalo eseguita a maggio 2019 mostra un peggioramento dell'atrofia corticale, specialmente nella regione temporo-insulare, sindrome della sella vuota e sinusopatia con ipetrofia dei turbinati. Nel 2019 esegue capillaroscopia di controllo, che mostra un quadro invariato rispetto al precedente del 2018. Riferito il riscontro di ipoacusia neurosensoriale ad una recente valutazione audiometrica, eseguita per problemi di udito. Segnalati episodi di disfagia per liquidi. Quadro immunologico: HLA B51 +, pregressa positività ANA, Anticorpi anti-parietali positivi (1:40), Anticorpi anti GAD positivi su siero e non su liquor. Dal 2007 psoriasi localizzata prevalentemente a livello ungueale, gomiti e volto.
All'ultima valutazione neurologica del 07/10/2019, eseguita presso il centro Cefalee – Malattie Rare dell'Ospedale San Lazzaro, si evidenzia: "Lieve peggioramento neurologico con peggioramento delle distonie e comparsa di sfumati segni di parkinsonismo. Tetraparesi spatica con diplopia e distonie multifocali di recente insorgenza, in atrofia cerebrale prevalentemente temporale ed in misura minore frontale, in esisti di encefalopatia da deficit di B12. Gastrite cronica atrofica autoimmune, ANA a bassa positività, iperinsulinismo marcato con ipoglicemia reattiva, psoriasi. Ipertensione, colelitiasi. Connettivopatia da definire. Diplopia da deficit del III n.c. sinistro".

In ambito genetico è stato avviato, presso l'IRCCS Fondazione Stella Maris, un pannello multigenico per paraparesi spastica ereditaria, che ha identificato, in eterozigosi, la presenza della variante **c.359A>G (p.N120S)** nel gene ***ERLIN1***. Tale variante, classificata come probabilmente patogenetica nelle piattaforme bioinformatiche di riferimento (Polyphen), risulta associata, in letteratura scientifica, ad una forma autosomico recessiva di paraplegia spastica (paraplegia spastica 62; **MIM #615681**). Tale variante è stata riscontrata in entrambi i figli del Sig. mentre non è presente nel fratello e nella madre. Non è stato possibile condurre l'analisi di segregazione nel padre in quanto deceduto.

Si segnala, nella relazione di commento, l'avvio di uno studio su fibroblasti mediante biopsia cutanea, per consentire una migliore interpretazione del dato genetico (non in visione).
Parallelamente, sono state avviate, presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, le seguenti indagini di approfondimento:

- Analisi genomica NGS (Next Generation Sequencing) del pannello multigenico per Paraplegie Spastiche. Tale analisi non ha evidenziato alterazioni di possibile carattere patogenetico (vedi referto).
- Sequenziamento esomico targhettato. Tale indagine non ha evidenziato la presenza di varianti chiaramente patogenetiche nei geni correlati al pathway della vitamina B12. Tuttavia, si segnala il riscontro della variante **c.776G>C (p.Arg259Pro)** nel gene **TCN2** (vedi referto).

La variante **c.776G>C (p.Arg259Pro)**, sebbene per la sua frequenza relativamente elevata nella popolazione generale rappresenti un polimorfismo genetico, è stata riportata, in diversi studi in letteratura scientifica, come determinante nell'influenzare le concentrazioni sieriche di Trancobalamina II (TCN2). La Transcobalamina II è la proteina sierica che, attraverso il legame con la vitamina B12 e la formazione del complesso noto come olotranscobalamina (Holo-TC), consente il trasporto della vitamina B12 dall'ileo, sede intestinale dell'assorbimento, alle cellule del nostro organismo. Pertanto, l'Holo-TC rappresenta, a tutti gli effetti, la componente attiva della vitamina B12 presente nel nostro plasma, ed è pari a circa il 20-25% del totale. Alcuni studi suggeriscono come la determinazione selettiva dell'Holo-TC rappresenti un miglior e più precoce marker di alterazione nell'omeostasi della cobalamina, rispetto al dosaggio della vitamina B12 totale, che comprende, oltre alla forma attiva (Holo-TC) anche la restante parte legata all'aptocorrina (*Nexo et al., 2002*). Altri studi hanno dimostrato come deficit di TCN2 determinino un quadro grave di anemia megaloblastica, nonostante il riscontro di normali livelli sierici di vitamina B12 (*Yildirim et al., 2017; Trakadis et al., 2014*). La meta-analisi condotta da Oussalah et al., dimostra come la variante c.776G>C nel gene TCN2 sia in grado di influenzare negativamente la concentrazione sierica di Transcobalamina II, associandosi anche ad un aumento dei livelli di omocisteinemia (*Oussalah et al., 2017*).

La determinazione degli AA sierici ed urinari (10/11/2020), ha permesso di verificare l'aumento delle concentrazioni sieriche degli AA ramificati (Valina 372 micromol/L, Isoleucina 116.2, micromol/L, Leucina 205.4 micromol/L), determinato probabilmente da una ridotta concentrazione di Holo-TC. Pertanto, è possibile affermare che la grave ipovitaminosi B12 alla base del danno neurologico, sia verosimilmente determinata da un duplice meccanismo, che include, da un lato, la gastrite cronica atrofica autoimmune e, dall'altro, una ridotta disponibilità di vitamina B12 in forma attiva, su base genetica. Entrambi questi meccanismi, in modalità indipendente, ma con un verosimile effetto additivo, hanno contribuito alla genesi del danno neuronale.

Alla luce del dato genetico si programma una rivalutazione del quadro clinico con i colleghi Neurologi (Prof. R. Massa). Si rimane a disposizione per ogni ulteriore chiarimento in merito alla consulenza effettuata.

Cordialmente,

Il Medico Genetista

Il Medico in Formazione Specialistica