

Pseudoxantoma elastico con calcificazioni renali: un caso clinico

Francesca Travasoni¹, Yuri Battaglia¹, Mariangela Annaloro¹, Elisa Buonanno², Elena Cojocar¹, Francesca Di Vece³, Giorgia Russo¹, Maria Rita Trapassi¹, Alda Storari¹

¹UOC di Nefrologia, A.O. Universitaria "Sant'Anna" di Ferrara, Ferrara

²Maasstadziekenhuis, Rotterdam - The Netherlands

³UOC di Medicina Interna Universitaria, A.O. Universitaria "Sant'Anna" di Ferrara, Ferrara

Pseudoxantoma elasticum with kidney calcifications: a case report

Pseudoxantoma elasticum (PXE) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the ABCC6 gene. It is characterized by elastic fiber mineralization and fragmentation of connective tissue mostly within the dermis of the skin, Bruch's membrane of the retina, and the mid layers of the arterial blood vessels. Rarely, multiple calcifications have also been reported in PXE patients' kidneys.

We here report the case of a 40-year-old man who came to our observation for microhematuria, proteinuria, and multiple calcifications in the kidneys detected by ultrasound examination, in the absence of PXE skin lesions. Fundoscopic examination was positive for angioid streaks, and the genetic test confirmed ABCC6 mutation. Fundoscopy can thus be useful for excluding the diagnosis of PXE in patients with isolated multiple calcifications of the kidneys.

Keywords: Pseudoxantoma elasticum, Kidney calcifications, Fundoscopy



Francesca Travasoni

Introduzione

Lo pseudoxantoma elastico (PXE) è una malattia autosomica recessiva secondaria a mutazioni del gene ABCC6, caratterizzata da mineralizzazione e frammentazione delle fibre elastiche di cute, retina e vasi sanguigni e da microcalcificazioni a livello dei principali parenchimi.

La prevalenza di PXE è stimata essere tra 1:25.000 e 1:10.000, senza un'apparente predilezione geografica o razziale. Presenta un alto grado di eterogeneità clinica in relazione all'età di insorgenza e all'estensione e alla severità degli organi coinvolti (1, 2).

Riportiamo il caso clinico di un paziente affetto da PXE con calcificazioni renali.

Caso clinico

Uomo di razza caucasica di 40 anni di età si presenta presso il nostro ambulatorio nefrologico per la comparsa di microematuria persistente al sedimento urinario associata a lieve proteinuria (200 mg/24 h). Anamnesi patologica remota non significativa per patologie di rilievo tranne assunzione sporadica di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) per storia di cervico-artralgie.

Sottoposto nei mesi precedenti a terapia cortisonica locale per sospetta prostatite senza risoluzione della microematuria.

L'anamnesi familiare risultava positiva per diagnosi genetica di PXE in entrambe le sorelle.

L'esame citologico del sedimento urinario su tre campioni era risultato nella norma.

L'ecografia renale mostrava un incremento diffuso dell'ecogenicità parenchimale per numerose immagini iperecogene puntiformi. All'esame obiettivo non si rilevava nessuna lesione cutanea xantomatosa tipica. La pressione arteriosa era nella norma (120/80 mmHg).

Dato il quadro clinico si effettuavano ulteriori approfondimenti diagnostici. La funzionalità renale era nella norma (eGFR-MDRD >90 mL/min). Il metabolismo calcio-fosforo non era alterato (calcemia 2.33 mmol/L, fosforemia 3 mg/dL, calcemia 3.63 mmol/24 h, fosfaturia 0.78 g/24 h, PTH 26 pg/mL).

Accepted: February 2, 2015

Published online: February 23, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Yuri Battaglia

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera-Universitaria "Sant'Anna" di Ferrara
Via Aldo Moro 8
44124 Cona (FE)
battagliayuri@gmail.com

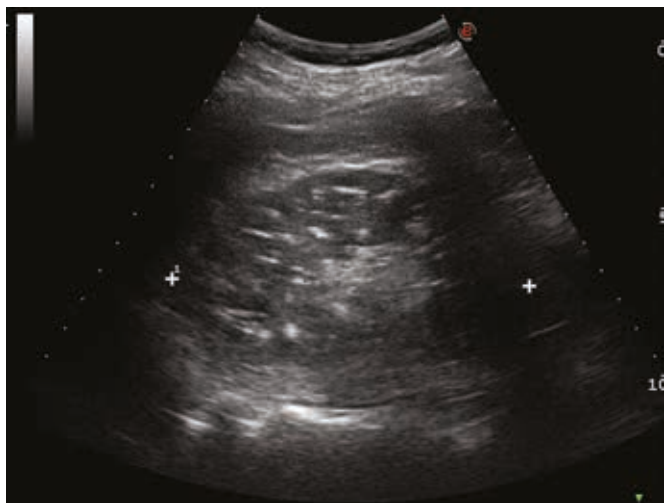


Fig. 1 - Ecografia renale:- rene destro- Presenza di numerose immagini iperecogene di dimensioni inferiori al centimetro, in parte con aspetti a binario e con piccoli coni d'ombra posteriori (microcalcificazioni) sia a livello corticale sia a livello del seno.

Urinocoltura negativa. L'esame citologico urinario e l'esame microscopico del sedimento non avevano evidenziato anomalie di rilievo. La proteinuria delle 24 ore si attestava su valori di 200 mg. Alla ricerca, i principali autoanticorpi (ANA, ENA, ANCA) risultavano assenti; nella norma anche il dosaggio di C3, C4 e IgG, IgA e IgM, catene leggere libere sieriche e plasmatiche. La ricerca del sangue occulto nelle feci era negativa.

Un nuovo esame ecografico renale confermava bilateralmente le numerose immagini iperecogene di dimensioni inferiori al centimetro, in parte con aspetti a binario, con piccoli coni d'ombra posteriori come da microdepositi calcifici a livello del seno e della corticale (Fig. 1). Quadro suggestivo di nefrocalcosi (NC). Si repertavano anche avanzate note di sclerolipomatosi dei seni. I reni erano di dimensioni pari a 10 cm per il destro e a 10.5 cm per il sinistro, con corticale di spessore pari a 7 mm diffusamente iperecogena.

La NC era confermata dall'indagine tomografica con mezzo di contrasto in assenza di alterazioni nella fase urografica e nefrografica. Nella norma i principali parenchimi indagati nelle scansioni addominali e toraciche.

In accordo con i dati clinico-anamnestici si effettuava l'esame del *fundus oculi*: presenza di strie angioidi retiniche, senza segni di neovascolarizzazione sottoretinica.

Alla luce di questo dato, in accordo con i genetisti del nostro Ospedale, si effettuava l'analisi molecolare del gene ABCC6, presso il Laboratorio dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze della Vita.

L'analisi molecolare evidenziava la presenza di omozigosi di una delezione del gene ABCC6. Tale delezione comportava la perdita di 1213 nucleotidi (nucleotidi 2997-4208), corrispondenti agli esoni 23-29, con formazione di un codone di *stop* prematuro e con la conseguente perdita di 505 aminoacidi nella proteina risultante. Tale assetto genotipico era com-

patibile con la diagnosi clinica di PXE.

Al fine di escludere lesioni vascolari secondarie a PXE, il paziente veniva sottoposto a un'indagine *ecocolordoppler* dei vasi addominali: arterie renali pervie all'emergenza, visualizzabili con normali parametri emodinamici in sede intraparenchimale. Aorta addominale normale per calibro e decorso. PVS aortico in sede sovrenale 80 cm/sec, indice di resistenza (IR) 0.75, rapporto reno-aortico (RAR) <3.5 bilateralmente (v.n. IR <0.7, RAR <3.5). All'*ecocolordoppler* dei tronchi sovra-aortici: assenza di lesioni stenotiche ostruttive a carico dei distretti arteriosi indagati che presentano normale profilo velocimetrico e diametri conservati sia a livello delle biforcazioni che a livello delle carotidi comuni. Arterie vertebrali e succlavie pervie e normo-dirette.

L'*ecocolordoppler* cardiaco evidenziava presenza di ispessimento di tipo mixomatoso dei lembi mitralici con ridondanza e prolasso di entrambi, prevalente per il lembo anteriore e associata a insufficienza della valvola stessa di grado lieve-moderato. Frazione di eiezione conservata.

Pseudoxantoma elastico: cenni

Lo PXE, chiamato anche sindrome di Gronblad-Strandberg (3, 4), fu per la prima volta descritto nel 1896 da Darier (5), che conì il termine "pseudoxantoma", poiché le papule giallastre osservabili in tale patologia differivano dalle lesioni tipiche dello xantoma.

Lo PXE è associato a una mutazione nel gene ABCC6, localizzato a livello del braccio corto del cromosoma 16 (*ATP Binding Cassette Subtype C Number 6*) (6, 7), che codifica per una proteina trans membrana, la ABCC6 (conosciuta anche come MRP6), appartenente alla famiglia dei trasportatori trans membrana ATP dipendenti. La MRP6 (*Multidrug Resistance Associated Protein 6*) è espressa principalmente a livello delle membrane delle cellule epatiche e renali e in misura minore in altri tessuti come: cute, retina e parete dei vasi sanguigni (6, 8-12).

Il substrato trasportato dalla MRP6 rimane sconosciuto; l'ipotesi fisiopatologica più probabile è stata proposta da Uitto et al. (13), che considerano lo PXE una malattia metabolica sistemica da accumulo di una sostanza a livello ematico che interferisce con la sintesi e il *turnover* delle fibre elastiche.

La lesione anatomopatologica principale del PXE è caratterizzata dalla mineralizzazione e dalla frammentazione della fibra elastica. In misura minore sono state descritte anche lievi alterazioni ultrastrutturali di altri componenti della matrice extracellulare: fibrille di collagene e glicosamminoglicani (14).

Le manifestazioni cliniche dello PXE riguardano principalmente la cute, la retina e il sistema cardio-vascolare. Le lesioni cutanee, sotto forma di papule giallastre in genere localizzate a livello della regione laterale del collo o a livello delle pieghe, sono l'espressione più comune della malattia, mentre le compli-

canze più significative dal punto di vista clinico sono costituite da quelle retiniche e del sistema cardio-vascolare (15).

Le manifestazioni cardio-vascolari infatti sono caratterizzate dalla progressiva degenerazione calcifica delle pareti dei vasi di medio calibro con conseguenze cliniche come: *claudicatio intermittens*, *angina pectoris*, infarto del miocardio e piccoli *stroke* cerebrali (16). Le emorragie gastro-intestinali sono descritte in una piccola percentuale di pazienti, in particolare durante l'adolescenza (17).

A livello oculare, le lesioni patognomoniche di malattia sono rappresentate da strie angioidi retiniche dovute a lacerazioni della membrana sottoretinica di Bruch, con irradiazione dal disco ottico o dall'arteria peri-papillare, che in genere si sviluppano tra la seconda e la terza decade di vita. Tali lesioni possono complicarsi in eventi emorragici o portare al progressivo calo del visus, nel caso coinvolgano la regione della macula (15).

Altre alterazioni dello PXE sono costituite da calcificazioni multiple a carico di alcuni parenchimi (polmoni, reni, fegato e pancreas) clinicamente asintomatiche, nella maggior parte dei casi.

Attualmente non esistono trattamenti specifici per lo PXE. Il ruolo della dieta non è stato ancora chiarito. Reine et al. (18) hanno suggerito che la riduzione dell'apporto dietetico di minerali come il calcio, il fosforo e il magnesio sia direttamente correlata con una diminuzione degli eventi di mineralizzazione delle fibre elastiche.

In contrasto, nei topi con delezione completa del gene *ABCC6*, Larusso et al. (19) non hanno rilevato nessuna modifica dei processi di mineralizzazione nei topi trattati con un chelante del fosforo (sevelamer) rispetto ai topi non trattati.

Pertanto il ruolo dell'omeostasi minerale nel processo di mineralizzazione delle fibre elastiche nell'ambito dello PXE è ancora da indagare.

In caso di coinvolgimento di vasi, cuore e retina è necessario porre grande attenzione alla prevenzione dei principali fattori di rischio cardio-vascolare. L'assunzione di anti-infiammatori non steroidei e di anticoagulanti è sconsigliabile in relazione all'alto rischio di emorragie gastro-intestinali (20).

Discussione

I criteri diagnostici per lo pseudoxantoma elastico sono ancora oggetto di dibattito. I criteri diagnostici maggiori e minori sono riportati nella Tabella I. La diagnosi è posta se sono presenti i tre criteri maggiori. Plomp et al. (21) hanno di recente integrato i precedenti criteri diagnostici alla luce delle nuove conoscenze scientifiche (Tab. II).

Per diagnosticare lo PXE ci siamo avvalsi di quest'ultima classificazione, poiché il paziente presentava un'anamnesi familiare positiva per PXE e lesioni oculari tipiche in assenza delle lesioni cutanee caratteristiche dello PXE. In letteratura sono stati descritti pochi casi di PXE in assenza di lesioni cutanee (22).

TABELLA I - Criteri diagnostici per la diagnosi di pseudoxantoma elastico

Criteri Diagnostici Maggiori (Lebwohl et al., 1994)

1. Cute (placche o papule giallastre nella regione laterale del collo o a livello delle aree di flessione del corpo)
2. Occhi (retina a buccia d'arancia, maculopatia e strie angioidi retiniche in adulti di più di 20 anni di età)
3. Caratteristiche istopatologiche delle lesioni cutanee (calcificazione delle fibre elastiche o macchie di Von Kossa)

Criteri Diagnostici Minori

1. Caratteristiche istopatologiche della cute indenne (calcificazione delle fibre elastiche o macchie di Von Kossa)
2. Storia familiare di PXE in parenti di primo grado

TABELLA II - Criteri diagnostici rivisti per la diagnosi di pseudoxantoma elastico

Criteri Diagnostici Maggiori

1. Cute
 - a. Placche o papule giallastre nella regione laterale del collo o a livello delle aree di flessione del corpo
 - b. Evidenza alla biopsia cutanea di un aumento della presenza di fibre di elastina morfologicamente alterate: frammentazione, aggregazione e calcificazione delle stesse
2. Occhi
 - a. Retina a buccia d'arancia
 - b. Una o più strie angioidi retiniche, in caso di dubbio evidenziate con fluoresceina. Per la conferma diagnostica è necessario eseguire un'angiografia retinica
3. Criteri genetici
 - a. Mutazione patogena di entrambi gli alleli di *ABCC6*
 - b. Un parente di primo grado che soddisfa indipendentemente i criteri diagnostici per diagnosi certa di pseudoxantoma elastico

Criteri Diagnostici Minori

1. Occhi
 - a. Una stria angioida
 - b. Una o più "comets" retiniche
 - c. Uno o più "wing signs" retinici
2. Criteri genetici
 - a. Mutazione patogena di un solo allele del gene *ABCC6*

Requisiti per la diagnosi di pseudoxantoma elastico

a. Diagnosi certa

- Presenza di due o più criteri maggiori non appartenenti allo stesso organo (cute, occhi, criteri genetici)

b. Diagnosi probabile

- Presenza di due criteri maggiori oculari o di due criteri maggiori cutanei
- Presenza di un criterio maggiore e di un solo criterio minore non appartenente allo stesso organo del criterio maggiore

c. Diagnosi possibile

- Presenza di un solo criterio maggiore
- Presenza di un solo criterio minore

Nel nostro caso clinico il paziente mostrava un importante coinvolgimento del parenchima renale rilevato ecograficamente con multiple e diffuse calcificazioni.

Pochi Autori hanno segnalato casi di calcificazioni viscerali (fegato, pancreas, milza, testicoli, mammelle) (23, 24) associati allo PXE. Ancora più rari sono i casi di calcificazioni renali in soggetti portatori di delezione del gene ABCC6. Pertanto le calcificazioni a carico di organi parenchimali non sono incluse nei criteri diagnostici.

Nel nostro caso clinico le immagini iperecogene ecografiche renali suggerivano in prima ipotesi un quadro di nefrocalcosi. Il riscontro di livelli di calcio e di fosforo sierici e urinari nel *range* della norma ha escluso la presenza di NC, che è sempre associata a quadri misti di ipercalcemia e iperfosforemia con ipercalciuria, iperfosfaturia e/o iperossaluria e ipocitraturia.

In considerazione dei dati laboratoristici (lieve proteinuria, microematuria) e clinici (mutazione del gene ABCC6), non si è ravvisata la necessità a fini diagnostici di effettuare una biopsia renale.

Comunque, riteniamo che, di fronte a quadri suggestivi di NC rilevati a livello ecografico con studio metabolico e urinario non patologico, l'esecuzione di un *fundus oculi* dovrebbe essere realizzata per escludere la diagnosi di una malattia genetica come lo PXE.

Allo stesso tempo, riteniamo appropriato sottoporre i pazienti affetti da pseudoxantoma elastico allo studio ecografico del parenchima renale per escluderne il coinvolgimento.

Conclusioni

Lo PXE è una malattia ereditaria sistemica del tessuto connettivo, in particolare di cute, retina e sistema cardio-vascolare. Data l'eterogeneità dell'espressione clinica dello PXE, le calcificazioni del parenchima renale, in assenza di dati metabolici suggestivi di NC, possono indurre la ricerca di lesioni patognomiche dello PXE all'esame del *fundus oculi*, anche in assenza di lesioni cutanee.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

- De Paepe A, Viljoen D, Matton M, et al. Pseudoxanthoma elasticum: similar autosomal recessive subtype in Belgian and Afrikaner families. *Am J Med Genet* 1991;38:16-20.
- Le Saux O, Beck K, Sachsinger C, et al. Evidence for a founder effect for pseudoxanthoma elasticum in the Afrikaner population of South Africa. *Hum Genet* 2002;111:331-8.
- Strandberg J. Pseudoxanthoma elasticum. *Zur Haut Geschlech tskr* 1929;31:689-94.
- Gronblad E. Angioid streaks--pseudoxanthoma elasticum. *Vorlaufique Mittelung Acta Ophthalmol* 1929;7:329.
- Darier J. Pseudoxanthoma elasticum. *Monatshefte fur Praktische Dermatologie* 1896;23:609-17.
- Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, et al. Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000;25:228-31.
- Struk B, Cai L, Zäch S, et al. Mutations of the gene encoding the transmembrane transporter protein ABC-C6 cause pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Med (Berl)* 2000;78(5):282-6.
- Baron JM, Holler D, Schiffer R, et al. Expression of multiple cytochrome p450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001;116:541-8.
- Beck K, Hayashi K, Nishiguchi B, Le Saux O, Hayashi M, Boyd CD. The distribution of Abcc6 in normal mouse tissues suggests multiple functions for this ABC transporter. *J Histochem Cytochem* 2003;51:887-902.
- Kool M, van der Linden M, de Haas M, Baas F, Borst P. Expression of human MRP6, a homologue of the multidrug resistance protein gene MRP1, in tissues and cancer cells. *Cancer Res* 1999;59:175-82.
- Madon J, Hagenbuch B, Landmann L, Meier PJ, Stieger B. Transport function and hepatocellular localization of mrp6 in rat liver. *Mol Pharmacol* 2000;57:634-41.
- Scheffer GL, Hu X, Pijnenborg AC, Wijnholds J, Bergen AA, Scheper RJ. MRP6 (ABCC6) detection in normal human tissues and tumors. *Lab Invest* 2002;82:515-8.
- Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum--a connective tissue disease or a metabolic disorder at the genome/environment interface? *J Invest Dermatol* 2004;122:ix-x.
- Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. *Clin Dermatol* 1988;6:1-159.
- Hu X, Plomp AS, van Soest S, Wijnholds J, de Jong PT, Bergen AA. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, histopathological, and molecular update. *Surv Ophthalmol* 2003;48:424-38.
- Vanakker OM, Leroy BP, Coucke P, et al. Novel clinicomolecular insights in pseudoxanthoma elasticum provide an efficient molecular screening method and a comprehensive diagnostic flowchart. *Hum Mutat* 2008;29:205.
- Spinzi G, Strocchi E, Imperiali G, Sangiovanni A, Terruzzi V, Minoli G. Pseudoxanthoma elasticum: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1631-4.
- Renie WA, Pyeritz RE, Combs J, Fine SL. Pseudoxanthoma elasticum: high calcium intake in early life correlates with severity. *Am J Med Genet* 1984;19:235-44.
- LaRusso J, Jiang Q, Li Q, Uitto J. Ectopic mineralization of connective tissue in Abcc6^{-/-} mice: effects of dietary modifications and a phosphate binder--a preliminary study. *Exp Dermatol* 2008;17(3):203-7.
- Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet* 2005;42:881-92.
- Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, van Dijk MR, de Jong PT. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A* 2010;152A(4):1049-58.
- Plomp AS, Bergen AA, Florijn RJ. Pseudoxanthoma elasticum: Wide phenotypic variation in homozygotes and no signs in heterozygotes for the c.3775delT mutation in ABCC6. *Genet Med* 2009;11(12):852-8.
- Vanakker OM, Voet D, Petrovic M, et al. Visceral and testicular calcifications as part of the phenotype in pseudoxanthoma elasticum: Ultrasound findings in Belgian patients and healthy carriers. *Br J Radiol* 2006;79:221-5.
- Bercovitch RS, Januario JA, Terry SF, et al. Testicular microlithiasis in association with pseudoxanthoma elasticum. *Radiology* 2005;237:550-4.

TEST DI VERIFICA**1) Lo pseudoxantoma elastico è una malattia:**

- a) Autosomica dominante
- b) Autosomica recessiva
- c) *X-linked*
- d) Nessuna delle precedenti.

2) Lo pseudoxantoma elastico si esprime maggiormente a livello di:

- a) Retina
- b) Cute
- c) Sistema cardio-vascolare
- d) Tutte le precedenti.

3) Le manifestazioni renali dello pseudoxantoma elastico sono caratterizzate:

- a) Raramente da calcificazioni diffuse
- b) Molto frequentemente da calcificazioni diffuse
- c) Mai da calcificazioni diffuse
- d) Nessuna delle precedenti.

4) In caso di riscontro di strie angioidi retiniche e lesioni cutanee pseudoxantomatose, la diagnosi di PXE è:

- a) Certa
- b) Probabile
- c) È necessaria una diagnosi genetica
- d) È indispensabile effettuare un'ecografia renale per la valutazione parenchimale.

Le risposte corrette alle domande sono pubblicate alla pagina successiva.