

# Sembrava fosse una Sindrome di Turner: descrizione di un caso clinico

*Turner-like Syndrome: a case report*

M.R. Velletri,<sup>1</sup> M. Valenzise,<sup>1</sup> M. Wasniewska,<sup>1</sup> S. Arasi,<sup>1</sup> A. Santisi,<sup>1</sup> M. Romeo,<sup>1</sup> E. Pitrolo,<sup>1</sup> S. Santucci,<sup>1</sup> D. Corica,<sup>1</sup> R. Crisafulli,<sup>1</sup> G. Zirilli<sup>1</sup>

**Key words:** *Blackfan-Diamond anemia, Turner phenotype, RPL5 mutation*

## Riassunto

Una bambina prepubere di 11 anni giungeva alla nostra osservazione per bassa statura. Alla valutazione auxologia presentava peculiarità note fenotipiche; nel sospetto di sindrome di Turner veniva eseguito cariotipo risultato nella norma. La concomitante anemia ed il deficit selettivo della linea eritroide, evidenziati nel corso del follow-up presso altri centri e mai indagati, facevano ipotizzare la diagnosi di anemia Blackfan-Diamond che veniva suffragata dall'indagine genetica.

## Abstract

A prepubescent 11 year-old girl came to our attention for short stature. Auxological evaluation showed peculiar phenotype. In order to exclude Turner syndrome standard karyotype was performed with normal result. Because of anemia and selective deficiency of the erythroid lineage further investigations were performed and a diagnosis of Blackfan-Diamond anemia was made.

## Introduzione

L'anemia di Blackfan-Diamond (ADB) rientra tra le forme di anemia da ridotta eritroblastogenesi caratterizzate da ridotta formazione di eritroblasti nel midollo osseo. Il 50% dei pazienti con DBA presenta malformazioni fisiche (malformazioni cardiache, urogenitali, degli arti e del distretto cranio facciale).<sup>1</sup> La ADB presenta una

notevole eterogeneità genetica e clinica mimando, talvolta, il fenotipo della sindrome di Turner. Descriviamo il caso di una bambina giunta alla nostra osservazione per bassa statura e dismorfie turneriane associate ad anemia persistente per la quale, esclusa la diagnosi di sindrome di Turner, veniva posta diagnosi di ADB.

## Caso clinico

Una bambina di 11 anni, prepubere, giungeva alla nostra osservazione per bassa statura, anemia e astenia. Dall'anamnesi remota emergeva ricovero all'età di 1 anno presso altra struttura ospedaliera dove, per una grave anemia (Hb 6,8 gr/dl) era stata sottoposta ad aspirato midollare che evidenziava un deficit selettivo della linea eritroide e per la quale aveva assunto terapia marziale e acido folico.

In occasione della valutazione clinico-auxologica presso il nostro centro venivano riscontrati: deficit staturale (-2.8 SDS vs TG -1.8 SDS) con età ossea conforme, eccesso ponderale del 38%, microcrania, collo tozzo, impianto basso dei padiglioni auricolari, pectus excavatum, ipertelia, brachimetacarpia del IV dito delle mani, sindattilia II e III dito dei piedi.

Sulla base del quadro clinico-auxologico veniva avanzato il sospetto clinico di sindrome di Turner ed eseguito cariotipo, risultato però normale.

Poiché la valutazione clinica evidenziava anche segni clinici di anemia venivano avviate altre indagini diagnostiche che mostravano una severa anemia normocromica macrocitica (Hb 5,7 gr/dl, G.R. 1.820.000 mmc, MCV 100 fl, Ht 17%) in assenza di segni clinico-laboratoristici di emolisi periferica o di infezione recente o pregressa.

Prima di procedere con trasfusione di emazie concentrate, venivano effettuate delle indagini finalizzate ad escludere le più comuni cause di anemia macrocitica (carezza di vitamina B12 e ac. folico) ed altre patologie più rare associate ad aplasia pura della serie eritroide (anemia di Fanconi, anemia di Blackfan-Diamond).

L'ipotesi di eritroblastopenia transitoria dell'infanzia veniva immediatamente scartata, poiché caratterizzata da un esordio più tardivo,

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria, Università di Messina, Messina, Italia.



Figure 1.

Caratteristiche fenotipiche (figura A) (figura B)

da carattere transitorio ed assenza di anomalie fenotipiche. La carenza di vitamina B12 appariva poco probabile per l'assenza di segni clinici e laboratoristici (glossite, perdita di peso, nausea, stipsi, aftosi recidivanti, sintomi neurologici, iperbilirubinemia) così come poco probabile risultava l'ipotesi di carenza di acido folico (assenza di diarrea, glossite, cheilite, iperbilirubinemia ed aumento della LDH). La carenza di acido folico e/o vitamina B12 veniva definitivamente esclusa dai normali livelli ematici di vit B12 e ac. Folico.

Le indagini venivano, dunque, indirizzate verso le cause di aplasia pura della serie eritroide, ipotesi supportata dal riscontro di elevati livelli di ferritina, emoglobina fetale ed eritropoietina. Al fine di escludere una anemia di Fanconi, aplasia pura della serie eritroide, veniva eseguito test al diepossibutano, risultato negativo. L'anemia di Blackfan-Diamond appariva, a questo punto, l'ipotesi più probabile sulla scorta dell'esordio precoce (presenza di anemia nel primo anno di vita), del fenotipo (bassa statura, microcefalia, displasia della valvola aortica, brachimetacarpia del IV dito delle mani, sindatti-

lia IV e V dito dei piedi bilateralmente) e delle indagini laboratoristiche (anemia, reticolocitopenia, midollo normocellulare con difetto selettivo dei precursori eritroidi).

Tale diagnosi veniva ulteriormente avvalorata dai livelli elevati di ADA deaminasi e, quindi, confermata dallo studio del gene RPL5 che mostrava, in eterozigosi, una delezione di 2 nucleotidi nell'esone 3 del gene RPL5 (c.175\_176delGA p.Asp59TyrfsX53). Le indagini genetiche eseguite sulla madre sono risultate negative.

### Discussione

L'ADB è un disordine geneticamente e clinicamente eterogeneo caratterizzato da deficit selettivo della linea eritroide, malformazioni congenite e predisposizione tumorale.<sup>2</sup> Anomalie congenite, a carico di vari distretti, soprattutto degli arti superiori, sono state riscontrate in circa il 30-47% dei pazienti inseriti nei registri dei principali paesi occidentali.<sup>3</sup> L'età media di presentazione e diagnosi si colloca,

rispettivamente, a 8 e 12 settimane di vita, quando si riduce fisiologicamente la produzione di eritropoietina e di globuli rossi, con conseguente riduzione dell'eritron e, quindi, anemia che nei soggetti con ADB si manifesta più marcatamente per la difficoltà a raggiungere un nuovo steady-state.<sup>4</sup> Meno del 10% dei casi viene diagnosticato dopo il primo anno di vita, quando la malattia è spesso misconosciuta. In questi casi la diagnosi differenziale si pone con altre condizioni responsabili anch'esse di anemia macrocitica iporigenerativa con deficit selettivo dei precursori eritroidi nel midollo osseo (es. eritroblastopenia transitoria dell'infanzia, deficit di folati o vitamina B12). L'eziopatogenesi è da ricondurre ad una ridotta biosintesi delle proteine che costituiscono le subunità maggiore e minore dei ribosomi, responsabili, secondo l'ipotesi dello "stress ribosomiale" di Dianzani e Loreni,<sup>5</sup> dell'attivazione della p53, con conseguente arresto del ciclo cellulare o apoptosi. Lo stesso meccanismo spiegherebbe oltre che le caratteristiche dell'anemia, anche il frequente riscontro di bassa statura e malformazioni congenite.

Nei pazienti per i quali vi è una mutazione nota (50-60%), l'anemia di Blackfan-Diamond è caratterizzata da una aploinsufficienza di una proteina ribosomiale. Non sono state identificate predilezioni razziali o etniche. La frequenza relativa dei geni ribosomiali interessati ed identificati è: RPS19 ~ 25%, RPS24 ~ 2%, RPS17 ~ 1%, RPL35A ~ 1-2%, RPL5 ~ 7%, RPL11 ~ 5-10%, RPS7 ~ 2%, RPS10 <1-2% e RPS26 ~ 6%.<sup>6,7,8</sup> Le mutazioni finora descritte sono mutazioni missenso, mutazioni nonsense, splicing, inserzioni, delezioni e riarrangiamenti.<sup>8</sup> Non esiste una chiara correlazione genotipo-fenotipo,<sup>9</sup> tuttavia sembra esserci una maggiore percentuale di malformazioni somatiche nei pazienti con mutazioni dei geni RPL5 e RPL11.<sup>6</sup>

La terapia si basa sull'uso di prednisone (2 mg/kg/die) e nei casi refrattari (ossia che non rispondono entro un mese) di trasfusione di emazie. I pazienti affetti da ABD che non rispondono alla terapia steroidea o che sono trasfusione-dipendenti sono candidati al trapianto di midollo osseo.<sup>10</sup> La possibilità di terapia genica è, in atto, in corso di sperimentazione. Nel caso in questione un'anamnesi attenta ed accurata (esordio precoce dell'anemia, deficit selettivo

vo della linea eritroide ad un ago aspirato midollare precedente), associata ad un esame obiettivo scrupoloso (note dismorfiche), indagini di laboratorio mirate (anemia macrocitica normocromica, incremento dell'Hb F, aumento dell'ADA) hanno consentito di pervenire agevolmente alla diagnosi dopo l'avvio di un corretto iter diagnostico-terapeutico.

## Conclusioni

La bassa statura associata a note dismorfiche merita un approfondimento diagnostico con esami di II livello. La normalità del cariotipo tuttavia non deve indurre il clinico ad accantonare il caso ma di fronte ad un fenotipo turneriano associato ad emopatia andrebbero prese in considerazione altre ipotesi diagnostiche, in particolare l'anemia di Blackfan-Diamond, di cui sono caratteristiche alcune dismorfie turneriane (bassa statura, malformazioni cardiache, malformazioni urogenitali).

## Bibliografia

- Sara E. Sjögren and Johan Flygare Progress towards Mechanism-Based Treatment for Diamond-Blackfan Anemia, *The Scientific World Journal*, 2012
- JM Lipton and SR Ellis. Diamond Blackfan Anemia: Diagnosis, Treatment and Molecular Pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 April ; 23(2): 261-282.
- Adrianna Vlachos et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference *Br J Haematol.* 2008 September; 142(6): 859-876.
- Palis J, Segel GB. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood Rev* 1998;12:106-114.
- Dianzani I, Loreni F. Diamond-Blackfan anemia: a ribosomal puzzle. *Haematologica* 2008;93:1601-1604.
- Quarello P et al. Diamond-Blackfan anemia: genotype-phenotype correlations in Italian patients with RPL5 and RPL11 mutations. *Haematologica.* 2010 Feb; 95(2):206-13.
- Quarello P, et al. High frequency of ribosomal protein gene deletions in Italian Diamond-Blackfan anemia patients detected by multiplex ligation-dependent probe amplification assay. *Haematologica* June 12, 2012; 97(12): 1813-17
- Adrianna Vlachos et al. Clinical utility gene card for: Diamond Blackfan anemia, *European Journal of Human Genetics*, 19 January 2011
- Farrar J, Dahl N Untangling the Phenotypic Heterogeneity of Diamond Blackfan Anemia, *Seminars in Hematology*, Vol 48, No 2, April 2011, pp 124-135
- Adrianna Vlachos, Ellen Muir How I treat Diamond-Blackfan anemia *Blood*, 11 november 2010 volume 116: 3715-3723

### LISTA ABBREVIAZIONI:

ADA - adenosina deaminasi
eADA - enzima eritrocitario Adenosina Deaminasi
ADB - anemia di Blackfan Diamond
DEB - diepossibutano
TG - target genetico
LDH - lattato deidrogenasi
Hb - emoglobina
GR - globuli rossi
MCV - valore corpuscolare medio
Ht - ematocrito