

# Malattia bronchiectasica asintomatica in un raro caso di osteoartropatia ipertrofica primaria da mutazione del gene HPGD

*Asymptomatic bronchiectasis disease in a rare case of primary hypertrophic osteoarthropathy from HPGD gene mutation*

Mariateresa De Sario<sup>1\*</sup>, Doriana Amato<sup>2\*</sup>, Alessandra Pisani<sup>1</sup>, Lucia Grazia Tricarico<sup>1</sup>, Francesco Carella<sup>2</sup>, Antonella Strippoli<sup>2</sup>, Valentina Tranchino<sup>2</sup>, Fabio Cardinale<sup>2&</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Bari

<sup>2</sup> UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AOU Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari

\* primo autore; & autore senior

**Corrispondenza:** Valentina Tranchino **e-mail:** valentina.tranchino@libero.it

**Riassunto:** Bambino di 11 anni ricoverato per artralgie, clubbing digitale e iperidrosi palmo-plantare. Effettuata TAC torace (bronchiectasie), Rx piedi (aspetto conico delle falangi) e mani (dismorfismi del ciuffo ungueale). Per il quadro di osteoartropatia ipertrofica primaria, richiesta clinical exome sequencing per ricerca di mutazioni nel gene HPGD, che evidenziava una variante in omozigosi. Trattasi del primo caso descritto di osteoartropatia ipertrofica primitiva associato a malattia bronchiectasica.

**Parole chiave:** Bronchiectasie, osteoartropatia ipertrofica primaria, clubbing digitale, malattia genetica.

**Summary:** 11-year-old boy hospitalized for arthralgia, digital clubbing and palmar-plantar hyperhidrosis. Chest CT scan evidenced bronchiectasis; X-ray of the feet showed conical aspect of the phalanges; X-ray of the hands demonstrated dysmorphism of the nail tuft. A clinical exome sequencing analysis was requested to search for mutations in the HPGD gene; a variant in homozygosity was founded. This is the first reported case of primary hypertrophic osteoarthropathy associated with bronchiectasis disease.

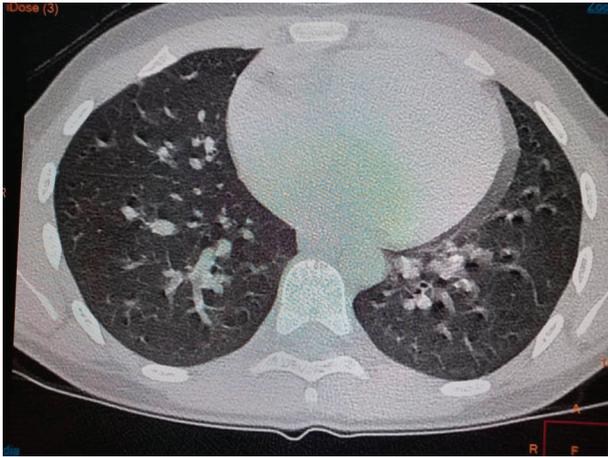
**Keywords:** bronchiectasis, primary hypertrophic osteoarthropathy, digital clubbing, genetic disease.

## CASO CLINICO

B.F. è un bambino di 11 anni giunto a ricovero c/o la nostra U.O. per una storia di artralgie persistenti. Sin dalle prime epoche di vita riscontro di clubbing digitale e di significativa iperidrosi palmo-plantare. Ricoverato all'età di 6 anni c/o l'UO di Malattie Metaboliche e Genetiche del nostro nosocomio ove veniva sottoposto ad esami ematochimici di routine, oltre ad un'ecografia addominale, consulenza neurologica, fundus oculi ed elettroencefalogramma risultati nella norma. Veniva altresì sottoposto ad una radiografia del carpo ("ipoplasia delle falangi distali con aspetto a bacchetta di tamburo") e a consulenza dermatologica che concludeva per "iperidrosi palmo plantare associata a pachidermia di mani e piedi, più pronunciata alle estremità, iperlassità palmare e plantare e delle articolazioni delle mani". Per cui veniva eseguita una consulenza genetica che escludeva le sindromi di Marfan e di Ehlers Danlos.

Dall'età di 10 anni riferite artromialgie a livello degli arti inferiori, specie a livello di ginocchia e caviglie, presenti prevalentemente al mattino al risveglio. Il paziente veniva dunque sottoposto a tampone faringeo risultato positivo per streptococco beta emolitico di gruppo A, motivo per il quale veniva avviata terapia con amoxicillina con regressione della sintomatologia algica. Dopo sette mesi riferita ricomparsa delle artralgie a carico degli arti inferiori per cui veniva ricoverato c/o la nostra UO per ulteriori accertamenti. All'ingresso in reparto, il paziente si presentava in buone condizioni generali con obiettività cardiorespiratoria nella norma; evidenza di aspetto slargato a spatola delle falangi di tutte le dita delle mani e piedi con accenno alla convessità delle unghie. Durante la degenza si effettuava TAC torace senza mezzo di contrasto con riscontro di bronchiectasie del segmento mediale del lobo medio e posteriore dell'inferiore del polmone destro; esiti fibrotici al segmento apicale del superiore; e al polmone sinistro bronchiectasie del segmento apico-dorsale del lobo superiore, posteriore dell'inferiore ed alla lingua con esiti fibrotici bilaterali (Figura 1).

Veniva pertanto avviato screening diagnostico per la patologia bronchiectasica: spirometria (FVC 93%, FEV1 107%, FEF 25/75 L/min 123%, test di broncoreversibilità con salbutamolo negativo), test del sudore (Cl 22 mEq/L), FeNO nasale (narice destra 1286 ppb; narice sinistra 1706 ppb) ed esame ultrastrutturale delle ciglia (normale assetto dei microtubuli, dei braccetti di dineina e dei radial spokes), dosaggio di alfa1-antitripsina, DLCO, saturimetria notturna, EGA arterioso, valutazione ORL risultati tutti nella norma.



**Fig. 1:** Polmone destro: Bronchiectasie del segmento mediale del lobo medio e posteriore dell'inferiore. Polmone sinistro: Bronchiectasie del segmento apico-dorsale del lobo superiore, posteriore dell'inferiore ed alla lingula.

*Right lung: Bronchiectasis of the medial segment of middle lobe and posterior segment of the inferior lobe. Left lung: Bronchiectasis of the apico-dorsal segment of the upper lobe, posterior segment of the inferior lobe and lingula.*

## DISCUSSIONE

L'osteopatia ipertrofica (HOA) consiste nella presenza di clubbing digitale, aumento dell'attività periostale delle ossa lunghe, artralgie e versamento articolare ed è caratterizzata da anormale proliferazione di cute, tessuti molli e tessuto osseo delle estremità (1, 2). Si differenzia in base all'eziopatogenesi in una forma primitiva e una secondaria. Le forme primaria e secondaria presentano caratteristiche cliniche simili, suggerendone quindi una eziopatogenesi comune.

La forma secondaria, detta anche osteopatia polmonare ipertrofica, sindrome di Marie-Bamberger o acropachia (SHO, Secondary hypertrophic osteoarthropathy), correla prevalentemente con patologie di natura neoplastica (carcinoma broncogeno, mesotelioma pleurico, colangiocarcinoma, linfoma di Hodking) (3) o condizioni non neoplastiche quali fibrosi cistica, colangite sclerosante, la cirrosi portale (2), patologie polmonari (mesotelioma, carcinoma broncogeno, bronchiectasie), cardiopatie congenite cianogene e patologie gastrointestinali (malattie infiammatorie intestinali). Tra le forme secondarie non neoplastiche la più comune è quella associata alla fibrosi cistica (FC), e per la quale viene segnalata una prevalenza pari al 2-7% dei pazienti (4).

La forma primitiva (PHO, Primary hypertrophic osteoarthropathy, ORPHA:248095) è anche nota come pachidermoperiostosi o sindrome di Touraine-Solente-Golè, geneticamente e clinicamente eterogenea, caratterizzata da ippocratismo digitale, osteopatia, pachidermia variabile, ritardo nella chiusura delle fontanelle e cardiopatia. La prevalenza della PHO non è nota. L'età di esordio della malattia è bifasico, con un picco d'esordio nel primo anno di vita ed un secondo picco durante la pubertà con maggiore prevalenza nel sesso maschile (5).

È una rara malattia a trasmissione autosomica recessiva. Il fenotipo PHO è associato a mutazione in due geni. Il gene primariamente implicato è HPGD e codifica per la 15-idrossiprostaglandina deidrogenasi, enzima responsabile della degradazione delle prostaglandine anche nei vasi polmonari (6, 7), mappato sul cromosoma 4q34.1 (MIM 601688); il secondo gene descritto è SLCO2A1 (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 2A1), codificante per una proteina trasportatrice delle prostaglandine è map-

Alla luce del quadro bronchiectasico riscontrato alla TAC, in assenza di correlato clinico, si avviava fisioterapia respiratoria con PEEP-mask, soprassedendo alla terapia farmacologica. Il paziente veniva inoltre sottoposto a valutazione cardiologica comprensiva di ecocardiogramma ed ecografia addominale (entrambi nella norma) e radiografia dei piedi (aspetto conico di alcune falangi distali di ambedue i piedi) e mani (aspetto lievemente dismorfo del ciuffo ungueale del II e del V dito di ambedue le mani) (Figura 2). In considerazione del quadro di osteopatia ipertrofica primaria, già evidente sin dai primi mesi di vita, veniva richiesta l'analisi CES (clinical exome sequencing) per ricerca di mutazioni nel gene HPGD (15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase), che evidenziava una variante esonica in omozigosi nel gene HPGD (NM\_000860.6) c.299G>A. Tale mutazione (mutazione framshift) determina la precoce interruzione della trascrizione della proteina p.Trp100Ter.



**Fig. 2:** Aspetto lievemente dismorfo del ciuffo ungueale del II e del V dito di ambedue le mani.

*Slightly dysmorphic aspect of the nail tuft of the second and fifth fingers of both hands.*

pato sul cromosoma 3q22.1-3q22.2 (MIM 601460). Entrambi i geni HPGD e SLCO2A1 sono responsabili della degradazione della prostaglandina E2 (PGE2) (8). La mutazione del gene HPGD determina un inadeguato metabolismo della PGE2 provocandone l'accumulo. L'accumulo di PGE2 induce la trascrizione del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) negli osteoblasti, stimolando quindi la deposizione ossea e l'attivazione delle cellule endoteliali, promuovendone la neoangiogenesi locale (1). VEGF stimola la neoangiogenesi, aumenta la permeabilità capillare, promuove la stimolazione e la migrazione degli osteoblasti, la neoformazione di osso e l'edema, tutti caratteristici della HOA.

L'associazione tra malattia bronchiectasica ed osteoartropatia ipertrofica è rara. In letteratura sono stati descritti casi di pazienti (9, 10) affetti da malattia bronchiectasica non-FC e PHO secondaria, i quali presentavano episodi ricorrenti di poliartralgia in corso di riacutizzazioni di infezioni polmonari. In questi pazienti, il trattamento antibiotico per via endovenosa avviato in corso di riacutizzazioni polmonari si associava ad un miglioramento della sintomatologia articolare.

La vascolarizzazione abnorme, l'ipossia, l'infiammazione cronica determinano la stimolazione e il rilascio di VEGF. Nelle forme secondarie l'eliminazione della causa sottostante, come la neoplasia polmonare o la correzione della cardiopatia provocano un drastico calo dei livelli di VEGF, nonché la risoluzione delle deformità ossee. Il management della forma primaria si basa sull'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (etoricoxib), steroidi, bifosfonati (pamidronato), infliximab per i sintomi reumatologici; beta-bloccanti e glicopirrolato sono stati proposti per la correzione dell'iperidrosi (11).

## CONCLUSIONI

La variante del gene HPGD descritta (c.299G>A) ritrovata nel nostro paziente non è riportata nei principali database ed è stata interpretata come patogenetica in base ai seguenti criteri: null variant, assente nei database di frequenza allelica nelle popolazioni (ExAC, gnomAD), predetta in silico come patogenetica ed elementi fenotipici sovrapponibili. Le varianti patogenetiche nel gene HPGD sono in genere associate ad Osteoartropatia ipertrofica primaria (PHOAR1n OMIM #2591000) a trasmissione autosomica recessiva. Inoltre, l'analisi di segregazione mediante sequenziamento Sanger ha dimostrato l'origine biparentale della mutazione, in quanto entrambi i genitori sono portatori di tale variante in eterozigosi.

Il nostro è il primo caso descritto di osteoartropatia ipertrofica primitiva (a trasmissione autosomica recessiva associato alla suddetta nuova variante genica) fenotipicamente associato a malattia bronchiectasica silente.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Callemeyn J., et al. *Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: insights in diagnosis, pathophysiology, and clinical significance*. Acta Clin. Belg. 2016; 71(3):123-30.
- (2) Pineda C., et al. *Hypertrophic osteoarthropathy: what a rheumatologist should know about this uncommon condition*. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2016; 39(2):383-400.
- (3) Meyer HJ., et al. *Secondary hypertrophic osteoarthropathy caused by non-pleural or pulmonary tumors*. Medicine (Baltimore). 2017; 96:36-42.
- (4) Botton E., et al. *Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis*. Joint Bone Spine. 2003; 70 (5):327-335.
- (5) Izumi M., et al. *Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer*. Respirology. 2010; 15(5):809-12.
- (6) Yuan L., et al. *A common mutation and a novel mutation in the HPGD gene in nine patients with primary hypertrophic osteoarthropathy*. Calcif. Tissue Int. 2015; 97 (4): 336-342.
- (7) Erken E., et al. *A novel recessive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase mutation in a family with primary hypertrophic osteoarthropathy*. Modern Rheumatology. 2015; 25 (2): 315-321.
- (8) Khan AK., et al. *A novel mutation in the HPGD gene causing primary hypertrophic osteoarthropathy with digital clubbing in a Pakistani family*. Annals of Human Genetics. 2018; 82(3):171-176.
- (9) Ozcay F., et al. *Relapsing hypertrophic osteoarthropathy in a child with bronchiectasis*. Indian Pediatr. 2002, 39(12):1152-1156.
- (10) Tekiteki A., et al. *Recurrent hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in an adult with bronchiectasis*. Respirology Case Reports. 2020; 8 (6):e00602.
- (11) Rostom H., et al. *A case of primary hypertrophic osteoarthropathy: Management considerations*. Int. J. Rheum. Dis. 2019; 22(11): 2080-2081.