

SE è una ragazza di 12 anni, inviata alla nostra osservazione con lo scopo di escludere una celiachia, per l'evidenza di alterazioni dello smalto dentale e per la presenza nell'anamnesi di una netta familiarità materna per diabete mellito (definito come di tipo 2) con ripetizione della malattia (madre, nonno materno, bisnonno materno) e per patologie autoimmuni (la madre presenta una sindrome antifosfolipidica, la nonna il LES, altri parenti materni la tiroidite). La ricerca degli anticorpi anti-transglutaminasi dà esito negativo.

All'esame obiettivo si rilevano delle lesioni cutanee localizzate alla faccia anteriore della tibia sinistra, caratterizzate (soprattutto nella lesione di maggiori dimensioni) da placche irregolari nettamente demarcate, non dolenti, con aspetto discretamente flogistico e di colorito roseo, in particolare verso la periferia, mentre la parte centrale appare leggermente depressa, di colorito più pallido, quasi biancastro, translucida, con aspetto atrofico. Le lesioni sono presenti da due anni (Figura 1). Sono inoltre evidenti chiazze discromiche a margini piuttosto sfumati ai malleoli esterni, più

Una dermatite pretibiale

FEDERICO MARCHETTI, FILIPPO LONGO¹, TANIA GERARDUZZI, CHIARA LOCATELLI, GIORGIO TONINI²
Clinica Pediatrica, ¹Servizio di Dermatologia Pediatrica, ²Servizio di Endocrinologia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

marcate alla caviglia sinistra, in cui la cute appare di colore bruno-rossastro e sottile (Figura 2). Queste alterazioni cutanee delle caviglie sono comparse all'età di cinque anni ed erano inizialmente caratterizzate da placche ovoidali con margine esterno costituito da piccole papule ravvicinate che davano al tatto la sensazione di un anello rilevato, mentre la cute nella parte centrale era sottolivelata e di colorito "brunastro-camoscio". Nell'ultimo mese la ragazza riferisce astenia e cefalea, con un riferito, ma non quantificabile con precisione, calo ponderale.

L'esame delle urine non evidenzia la presenza di glucosuria. Nella norma il dosaggio del colesterolo e dei trigliceridi. La biopsia della lesione cutanea pre-

tibiale evidenzia a livello istologico delle aree di collagene necrobiotico, associate a deposito di mucina; attorno alle aree disordinate di collagene necrobiotico è presente un infiltrato granulomatoso linfoistiocitario.

In base alla storia clinica, all'anamnesi familiare, alle caratteristiche cliniche e istologiche delle lesioni, si decide di eseguire un profilo glicemico, che risulta francamente alterato (glicemie postprandiali anche di 260 mg/dl). L'emoglobina glicosilata è pari all'11,3%. Non è presente chetonuria, ma in alcune occasioni si rileva una modesta glucosuria. La presenza del diabete, l'aspetto delle lesioni e l'istologia ci fanno fare la diagnosi di...



Figura 1



Figura 2

Necrobiosi lipoidica e granuloma anulare in corso di diabete (MODY)

La Necrobiosi Lipoidica (*Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum*) (NL) è malattia cutanea non frequente e in particolare difficilmente osservabile in età pediatrica. È correlata istologicamente al granuloma anulare (GA), in quanto si riconosce per la presenza di degenerazione e necrosi del collagene, ma con aspetti più marcati e grossolani rispetto a quest'ultimo, e per la possibile associazione con depositi di lipidi (da cui il nome). La causa dell'alterazione del tessuto collagene, anche se non chiaramente nota, è secondaria alla endoarterite obliterativa dei piccoli vasi correlata al diabete. Come sul piano istologico, anche sul piano clinico, la distinzione con il granuloma anulare è sottile, a volte impossibile; ciò che la caratterizza e la differenzia è che la cute, nella parte centrale delle placche anulari, ha un aspetto cereo, traslucido, atrofico, a volte giallastro, con possibile secondaria evidenza di teleangectasie (Figura 1). Questi elementi non sono presenti all'interno di una placca di GA (Figura 2).

La NL è presente in circa lo 0,3% dei casi di diabete, ma può anche essere presente in pazienti che non hanno tale patologia¹. Nei casi associati al diabete la NL precede l'insorgenza della patologia nel 15% dei casi, è concomitante alla diagnosi nel 25% e compare dopo la diagnosi nel restante 60% dei casi². Il marker patognomonico attribuito alla NL per il diabete è tuttavia controverso, in quanto se da un lato alcuni Autori affermano che la NL si accompagna spesso a casi con diabete (già presente o futuro) o con familiarità diabetica³, altri hanno ridimensionato questa associazione⁴. Anche in età pediatrica vi sono state diverse segnalazioni di casi di diabete (sia di tipo 1 che di tipo 2) con presenza di NL^{5,6}. In uno studio viene ipotizzato che i bambini con diabete di tipo 1 con NL, rispetto a quelli senza lesione dermatologica, siano a maggiore rischio di sviluppare la retinopatia e/o la nefropatia come complicanza⁶.

Il GA è una comune dermatosi che si verifica prevalentemente nei bambini e nei giovani adulti. Le cause del granuloma anulare rimangono sconosciute. Più raramente rispetto alla NL, sono stati descritti dei casi associati al diabete⁷. L'associazione tra NL e GA in corso di diabete, come nel nostro caso, è stata segnalata, anche se raramente, in letteratura⁸.

Sia il GA che la NL hanno una patogenesi sconosciuta. Nel caso della NL molti meccanismi sono stati proposti, dalla microangiopatia a un'alterata funzione dei leucociti, a meccanismi di tipo vasculitico. Le terapie proposte per la NL sono diverse e prevedono un migliore controllo della glicemia nei casi associati al diabete, l'applicazione di corticosteroidi (anche intralesionali), ma con un rischio di atrofia cutanea se applicati per lunghi periodi. Le pentossifillina è stata utilizzata nel paziente adulto per le sue proprietà fibrinolitiche. L'acido retinoico topico è stato anche utilizzato con una dimostrazione di efficacia (che richiede ulteriori conferme) nella riduzione dell'atrofia e della componente atelengectasica.

Nel caso da noi descritto, il tipo di diabete di cui è affetta la ragazza è un MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Si tratta di un diabete caratterizzato da un peculiare fenotipo clinico e da un diverso modello di ereditarietà rispetto ai più comuni diabeti di tipo 1 e 2⁹. Come nel caso di S.E. i pazienti affetti da MODY presentano nella maggior parte dei casi una età inferiore ai 25 anni e una sintomatologia relativamente lieve per la quale non richiedono terapia insulinica⁹. Inoltre lo studio degli alberi genealogici ha permesso di individuare un modello di ereditarietà monogenica di tipo autosomico dominante, che per convenzione deve essere riscontrato in almeno tre generazioni⁹. In questa forma gli autoanticorpi (ICA, IAA, GAD e IA2), che caratterizzano il diabete di tipo 1, sono assenti. In alcuni casi possono esse-

re positivi gli ICA, ma anticorpi più specifici come anti-GAD e anti-IA2 sono sempre assenti⁹. Si conoscono al momento cinque sottotipi di MODY, caratterizzati da mutazioni a carico di geni presenti su cromosomi diversi¹⁰.

Conclusioni

La presenza di lesioni indicative di una NL deve far pensare a un possibile concomitante diabete. Nel caso da noi descritto la diagnosi probabilmente è stata tardiva (emoglobina glicosilata 11,3%), in quanto non si è valorizzato a sufficienza il dato anamnestico della rilevante familiarità materna per diabete che poteva far pensare a un modello di ereditarietà tipico del MODY.

L'associazione tra NL e GA è un evento possibile e nel caso da noi descritto associato al diabete.

Bibliografia

1. Boulton AJM, Cutfield RG, Abougamen D, et al. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:530-37.
2. Stawiski MA, Voorhees JJ. Cutaneous signs of diabetes mellitus. *Cutis* 1976;18:415-21.
3. Ferringer T, Miller F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 2002;20(3):483-92.
4. De Silva BD, Schofield OM, Walker JD. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1999;140(2):283-6.
5. Szabo RM, Harris GD, Burke WA. Necrobiosis lipoidica in a 9-year-old girl with new onset type II diabetes mellitus. *Pediatr Dermatol* 2001;18(4):316-9.
6. Verrotti A, Chiarelli F, Amerio P, Morgese G. Necrobiosis lipoidica diabeticorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr Dermatol* 1995;12:220-3.
7. Muhlemann MF, Williams DR. Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1984;111(2):325-9.
8. Rosby DL, Woodley DT, Leonard DD. Concomitant granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. Report of a case and review of the literature. *Dermatologica* 1991;183:225-9.
9. Chiarelli F, Trovati D, Stoffers DA. MODY (maturity onset diabetes of the young): una nuova sfida per il medico. *Agg Med* 2001;25:351-8.
10. Hattersley AT. Maturity onset of diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabetes Med* 1998;15:15.