

Casi contributivi



RASH ORTICARIOIDE ALLA NASCITA E MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA

R. Meneghetti, A. Favia*, D. Giglia, L. Lepore
 Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste
 *Divisione di Pediatria, Ospedale di Portogruaro, Venezia
 Indirizzo per corrispondenza: leporel@burlo.trieste.it

NEONATAL URTICARIA-LIKE RASH AND MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY DISEASE

Key words Urticarial rash, Fever, Arthropaty,
 Neurological involvement, CINCA syndrome

Summary We describe two unrelated children with neonatal onset of urticarial skin rash and subsequent development of a chronic multisystemic inflammatory syndrome, characterized by fever episodes, deforming arthropaty, central-nervous-system involvement, sensorineural hearing loss (chronic, infantile, neurologic, cutaneous and articular syndrome or CINCA syndrome). In both children typical facies with frontal bossing and saddle back nose was observed. We describe the molecular basis (CIAS1/cryopyrin mutations) and the pathogenetic hypothesis of CINCA. Therapy with IL-1 β -receptor blockade (anakinra) was successful in both cases.

Caso clinico 1 - C. è una bambina di 10,5 anni, che sin dalla nascita ha presentato un rash eritemato-ponfoide, orticarioide diffuso, non pruriginoso, che non è mai regredito.

Lo sviluppo psico-motorio e staturponderale è sempre stato nella norma. I dati di laboratorio mostrano un costante aumento degli indici di flogosi e anemia ipocromica microcitica. Dall'età di 2 anni si apprezza la comparsa di linfadenomegalia diffusa, regredita con l'avvio della terapia cortisonica. Già dall'età di 2 anni, la piccola ha presentato due episodi di zoppia, dovuti ad artrite di anca sx; due anni più tardi ha presentato artrite del ginocchio sx. All'età di 3 anni compare una tumefazione dell'epifisi prossimale della tibia. Successive radiografie hanno mostrato un'estesa lesione litica con reazione periostale sclerotica nella metafisi dell'estremità prossimale della tibia sx. Nel sospetto di una diagnosi di sindrome di CINCA si esegue visita oculistica che evidenzia un edema bilaterale della papilla ottica. Nel dicembre 2004 ha iniziato terapia biologica con anakinra, antagonista del recettore dell'IL-1 β (1 mg/kg/die sottocute); da allora completa risoluzione del quadro clinico, tranne la lesione ossea tibiale, non più dolente. Si ottiene anche la normalizzazione degli esami di laboratorio con sospensione sia dei FANS che del cortisone.

Caso clinico 2 - V. è una ragazza di 20 anni, che ha presentato dal 9° giorno di vita un rash generalizzato, non pruriginoso, eritemato-ponfoide, orticarioide, con lesioni ben delimitate, altamente iperemiche, mai scomparse. Dal 6° mese di vita comparsa di puntate febbrili della durata di 1/2 -1 ora, dapprima quotidiane, successivamente con frequenza di 1-2 volte alla settimana. I dati di laboratorio mostravano un aumento degli indici di flogosi e ipergammaglobulinemia. Dai 2 ai 4 anni artrite monoarticolare del ginocchio dx, regredita dopo terapia cortisonica locale. Dall'età di 3 anni

ipoacusia percettiva bilaterale progressiva. Presenta cefalea frontale intensa, scarsamente responsiva alla terapia antalgica. Dall'età di 8 anni si evidenzia una moderata ipertrofia patellare bilaterale. La visita oculistica ha riscontrato la presenza di papilledema dall'età di 6 anni. V. dai 15 mesi di vita ai 14 anni ha eseguito terapia steroidea, che ha determinato un miglioramento delle puntate febbrili. All'età di 16 anni è stata avviata la terapia con infliximab, anticorpo monoclonale inibitore del TNF- α , sospesa dopo sole due somministrazioni per la comparsa di shock anafilattico. La RMN cerebrale, eseguita all'età di 19 anni, mostrava un diffuso incremento di dimensione degli spazi liquorali periencefalici per atrofia corticale e un'adenopofisi ridotta di dimensioni.

Due anni fa è stata iniziata la terapia con anakinra, ottenendo la scomparsa del rash in tutte le sedi tranne che al volto (persiste un lieve rash orticarioide), della febbre e della cefalea, normalizzazione degli indici di flogosi e riduzione del papilledema.

Discussione - La CINCA (*Chronic, Infantile, Neurologic, Cutaneous and Articular syndrome*) è una rara sindrome infiammatoria cronica congenita (descritta nel 1981), caratterizzata dalla triade: manifestazioni cutanee, interessamento del sistema nervoso centrale, con meningite cronica e interessamento articolare. L'insorgenza è tipicamente neonatale-infantile e non c'è evidenza di remissione spontanea. Di recente il difetto che sta alla base della patologia è stato identificato nella mutazione del gene CIAS1 (*Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome*), presente sul cromosoma 1q44 che codifica per una proteina di nome criopirina (coinvolta nella regolazione dell'apoptosi e della risposta infiammatoria immunitaria). La mutazione del gene è descritta in circa il 60% dei casi di CINCA.

In tutti i casi è presente un rash che assomiglia a un'orticaria persistente non pruriginosa e che tende a migrare durante la giornata; compare sempre entro le prime settimane di vita (75% dei casi già alla nascita) e permane per tutta la vita del paziente, senza remissione. Le manifestazioni neurologiche sono quasi la regola e sono imputabili a una meningite cronica da infiltrazione di polimorfonucleati. Durante i primi anni i pazienti possono presentare epilessia o transitori episodi di emiplegia che, assieme alla frequente cefalea, possono fortemente compromettere la qualità di vita. Nella maggior parte dei pazienti si evidenzia con il tempo un basso quoziente intellettivo, mentre in alcuni casi lo sviluppo intellettivo può essere normale, come nei nostri due casi. Molto frequente è il coinvolgimento oculare tardivo (calo del visus e talvolta cecità). Obiettivamente si rilevano papilledema e atrofia ottica. Nel 50% dei casi è presente una uveite cronica anteriore. Una sordità progressiva di tipo neurosensoriale di grado variabile si può manifestare in epoche successive. Il coinvolgimento articolare è estremamente variabile, dalla semplice artralgia all'artropatia severa. Modificazioni epifisarie e metafisarie sono conseguenti a una crescita cartilaginea in esubero. Riacutizzazioni infiammatorie con picchi febbrili si verificano costantemente; durante questi episodi possono essere presenti linfadenomegalia ed epatosplenomegalia. Il laboratorio documenta anemia ipocromica, leucocitosi neutrofila ed eosinofila, piastrinosi, aumento della VES e della PCR. Non c'è movimento di autoanticorpi. Il blocco farmacologico dell'azione dell'IL-1 per mezzo di un antagonista del recettore per questa citochina è attualmente la terapia più promettente e si ipo-

tizza che, se instaurata precocemente, possa impedire l'insorgenza delle complicanze più tardive (ad es. l'amiloidosi secondaria).

NB. Nell'ambito del Gruppo di Reumatologia Pediatrica della SIP si

è istituito il Registro Nazionale della sindrome CINCA che fa capo al Servizio di Reumatologia Pediatrica della Clinica Pediatrica di Trieste. La scheda raccolta dati può essere richiesta via e-mail al seguente indirizzo: leporel@burlo.trieste.it



SEGNALAZIONE DI UN CASO DI DIABETE NEONATALE

G. Dioguardi, G. Ricciardi, G. Micelisopo, A. Gallo, AM. D'Antonio, M. De Vivo, A. Palermo
Divisione di Neonatologia, Ospedale "San Gennaro", ASL Napoli 1
Indirizzo per corrispondenza: giod@interfree.it

DETECTION OF NEONATAL DIABETES

Key words Neonatal diabetes, Genetic polymorphism, K⁺ channels, Uniparental disomy, Sulfonylureas

Summary Detection of diabetes during neonatal age is very infrequent. Nonetheless early diagnosis is crucial since if not promptly treated with insuline, neonatal diabetes (ND) has a critical course. We report the case of a female neonate, born with birth weight of 1970 g (SGA). The neonate had neither dysmorphic features nor clinical and biochemical evidence of acidosis and ketosis. Hyperglycaemia was not present until the fourteenth day of life when it was first discovered on follow-up. ND is underlined by several different genetic defects that may involve biosynthesis and secretion of insuline as well as control of the number of pancreatic beta-cells during fetal growth. No autoimmune markers are yet found. Genetic pattern is related to the clinical course of ND (transient or permanent) as well as to response to therapy.

Caso clinico - Descriviamo il caso di una neonata da parto spontaneo eutocico alla 37^a settimana, con peso alla nascita di 1970 g (SGA), lunghezza 44 cm; ritardo di crescita intrauterina (IUGR) nel 3^o trimestre di gravidanza. Madre primipara con anamnesi familiare di ipercolesterolemia, ma negativa per diabete. Nonno paterno affetto da diabete. Genitori non consanguinei. Alla nascita buon adattamento fisiologico e regolare decorso clinico nei 5 giorni di degenza, con valori glicemici nella norma. Allattamento esclusivo al seno.

A 14 giorni di vita riscontro di iperglicemia (290 mg/dl) a distanza di 1-1,5 ore dal pasto, con riduzione a 122 mg/dl un'ora più tardi. Assenza di segni clinici e biochimici di acidosi o chetosi.

Per verificare il sospetto clinico di diabete neonatale (DN) e orientarsi sulla forma genetico-clinica della patologia, sono stati programmati un nuovo controllo a digiuno della glicemia, la valutazione della colesterolemia e trigliceridemia, dell'emocromo e l'equilibrio acido-base. In associazione al DN sono stati descritti, insieme ad altri elementi fenotipici non presenti nella neonata (macroglottide, ernia ombelicale, compromissione neurologica, aspetto dismorfo, anemia e disturbi del metabolismo lipidico. Si confermava l'iperglicemia (189 mg/dl) e si riscontravano ipercolesterolemia (193 mg/dl), ipertrigliceridemia (122 mg/dl) e lieve anemia normocromica (RBC = 3.230.000/mmc; Hb = 11,1 g/dl; Ht = 32,4%; MCV = 100; MCH = 34,5; MCHC = 34,4). Assenti acidosi e chetosi. La neonata veniva immediatamente presa in carico, con ulteriore conferma diagnostica e inizio della terapia insulinica, da un Centro universitario di alta specializzazione per il trattamento del DN.

Discussione - Il DN è segnalato con una frequenza variabile da 1/600.000 nati/anno a 2,6/100.000 nati/anno, e con un notevole polimorfismo sia genotipico che fenotipico. Può presentarsi sia in forma permanente che transitoria, sebbene quest'ultima sia soggetta con discreta frequenza a recidiva, a intervallo di tempo variabile rispetto all'esordio neonatale (spesso in epoca puberale). Pertanto le forme transitorie richiedono controlli periodici sistematici, anche nelle fasi più o meno lunghe di euglicemia, così come in occasione di qualunque evento stressante per il bambino o di malattie intercorrenti. Il DN può essere determinato da diversi tipi di anomalie genetiche che possono coinvolgere le β -cellule pancreatiche sia per quanto riguarda la loro funzionalità (in particolare come "sensori" della glicemia in grado di variare finemente il tasso plasmatico di insulina in relazione ai pasti) che la loro regolazione numerica: disomia uniparentale paterna del cromosoma 6 (6q24) e altre alterazioni dell'espressione genica della medesima regione cromosomica (generalmente correlate a DN transitorio e IUGR), mutazioni del gene KCNJ11 codificante la subunità Kir6.2 dei canali del K⁺ sensibili all'ATP (generalmente correlate a DN permanente), alterazioni dei fattori di trascrizione del gene dell'insulina (ad es. "insulin promoter factor", IPF-1, il cui gene è localizzato sul cromosoma 13), mutazioni del gene della glucocinasi (enzima dal ruolo cruciale per segnalare alle β -cellule il livello plasmatico di glucosio), mutazioni del "fattore eucariotico" di inizio traduzione 2 α -chinasi 3 (EIF2AK3), e altre ancora in corso di identificazione e prevedibilmente molto numerose. Studi recenti dimostrano che alcune mutazioni, riducendo l'esocitosi insulinica, o la sintesi dell'ormone, determinano diminuito stimolo accrescitivo sui tessuti embrio-fetali e pertanto IUGR. Altre delle su indicate mutazioni configurano invece un disturbo in epoca fetale della regolazione numerica della popolazione cellulare pancreatica, determinando ipoplasia dell'organo. Il DN si distingue sul piano etiopatogenetico dal diabete di tipo 1 per l'assenza di meccanismi autoimmuni (non si ritrova nessuno dei markers anti-pancreatici responsabili della patogenesi del diabete di tipo 1).

Alcune mutazioni del gene KCNJ11 possono inoltre associarsi a, o complicarsi con manifestazioni neurologiche (convulsioni, debolezza muscolare, ritardo psicomotorio), correlate a disfunzione dei canali del K⁺ a livello dei neuroni, disfunzione che a sua volta interferisce con la normale regolazione dei flussi transmembrana del calcio (forme severe). Recenti trials terapeutici dimostrano l'efficacia in tali varianti delle sulfaniluree (glibenclamide, tolbutamide) non solo nello svezzamento dall'insulina ma anche nella terapia e, probabilmente, prevenzione della sintomatologia neurologica (intervento farmacogenetico). Le sulfaniluree sono in grado di mimare le proprietà funzionali della subunità kir6.2 dei canali del K⁺. Del tutto recentemente è stata documentata la possibilità che nell'ambito delle mutazioni del gene KCNJ11, finora note come le più frequenti cause di DN permanente, coesistano varianti responsabili di forme transitorie ricorrenti nonché di DN transitorio (mutazione C42R).

Appare pertanto chiaro come l'indagine genetica approfondita sia di cruciale importanza per la più corretta e documentata gestione del DN e infantile, nonché per definire con maggiore precisione le relazioni tra assetto genetico e caratteristiche cliniche.

Le **pagine verdi** riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per esteso sulle **pagine elettroniche** della rivista (accesso libero al seguente indirizzo: www.medicoebambino.com). Il sommario delle elettroniche è riportato a pag. 209.

Su questo numero segnaliamo, nella rubrica **"Occhio all'evidenza"**, la valutazione di uno studio sull'uso di un prodotto omeopatico scelto dai genitori nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti. Le potenzialità e i limiti degli studi clinici randomizzati sono affrontati con una breve ed efficace disamina nella rubrica **"Pillole di statistica"**. La seconda parte sulla trombosi delle vene e dei seni cerebrali è riportata in **"Pediatra per l'Ospedale"**. Sempre interessanti e aggiornati gli spunti riportati nella rubrica **"Appunti di terapia"**: su questo numero segnaliamo fra i tre contributi quello inerente all'uso personale degli antibiotici nei Paesi europei. Nella rubrica **"Caso interattivo"** un'emergenza pediatrica che a volte inganna.