

IL RISCHIO DI ANDARE ALLA DERIVA SULL'ICEBERG DELLA CELIACHIA

M. Fornaro, R. Gaudino¹, L. Balanzoni, C. Bortoluzzi, S. Conte¹, E. Valletta¹

Scuola di Specializzazione in Pediatria, ¹Clinica Pediatrica Università di Verona

Indirizzo per corrispondenza: enrico.valletta@azosp.vr.it

POSSIBLE PITFALLS IN DIAGNOSING CELIAC DISEASE

Key words Celiac disease, Cytochrome c-oxidase, Duodenal biopsy, Mitochondrial encephalomyopathy

Summary A 12-year old child with failure-to-thrive had diagnosis of celiac disease at the age of 20 months, in spite of negative serologic markers and only slight histological modifications at the duodenal biopsy. After 10 years of gluten free diet his weight and height were ≤ 2 SD than the normal values for the age. He had also neurodevelopmental delay, dyslexia and visual disturbances. Markers of HLA susceptibility for celiac disease were absent. Investigations showed growth hormone deficiency and neuromuscular impairment due to mitochondrial encephalomyopathy (cytochrome c-oxidase deficiency). Possible pitfalls in diagnosing celiac disease are discussed. Clinical history, serology, histology and gluten-dependency must be taken in account especially in doubtful clinical situations.

Caso clinico - M. ha 12 anni e una diagnosi di celiachia che lo accompagna da dieci anni. È timido e impacciato sia nel muoversi che nel parlare. È piccolo: -2 DS per peso (26 kg) e -2 DS per altezza (127 cm), ancora prepubere. A 11 mesi di vita la curva di crescita comincia a suscitare qualche perplessità, l'addome è disteso e l'alvo irregolare. Anche lo sviluppo psicomotorio non è brillante. A 20 mesi gli anticorpi antigliadina, antiendomisio (EMA) e antireticulina risultano negativi. Nonostante questo, M. è sottoposto a biopsia duodenale e, nonostante un'istologia un po' vaga, esce dall'ospedale con una diagnosi di celiachia. A 8 anni le curve di crescita non mostrano di risentire minimamente della dieta, scrupolosamente seguita. Nuovi accertamenti, quindi, in diverso ospedale, nuova biopsia duodenale (TtG ed EMA negativi) e quadro istologico ancora ambiguo ma con identica conclusione: celiachia e dieta.

M. è dislessico e ha due sorelle più piccole con dislessia e ritardo dell'apprendimento l'una e con ritardo del linguaggio l'altra. È affetto da strabismo e miopia, la seconda dentizione è iniziata a 10 anni, viene operato di criptorchidismo a 11 e la sua età ossea è in ritardo di circa tre anni. Ci sembra si possa dubitare che

la celiachia sia l'unica responsabile di questo quadro, neanche troppo vagamente, sindromico, e proviamo ad applicarci anche noi partendo dalla celiachia. Gli HLA non sono tra quelli predisponenti all'intolleranza al glutine, TtG ed EMA sono negativi; eseguiamo una terza biopsia duodenale che dà un quadro di normalità. Gli esami ematologici e biochimici (compresa la funzionalità tiroidea) sono nella norma. Un carico di arginina e insulina confermano il sospetto diagnostico di deficit di GH. La valutazione neuropsichiatrica conferma l'impaccio della motricità e della coordinazione oculo-manuale con compromissione della comprensione verbale, dell'attenzione e dell'attività grafo-motoria. L'EEG mostra anomalie nelle regioni fronto-temporali e la RMN segnala alterazioni diffuse della sostanza bianca. I potenziali evocati somato-sensitivi sono destrutturati nelle componenti corticali e la risposta cardiorespiratoria e metabolica al test da sforzo sembra compatibile con una miopatia mitocondriale. La biopsia muscolare pone la diagnosi finale di *miopatia mitocondriale con deficit di citocromo c-ossidasi*. M. è in dieta libera senza sintomi.

Discussione - Il caso riassume in sé quasi tutti gli elementi di incertezza nei quali ancora oggi possiamo imbatterci mentre indaghiamo una "banale" celiachia. La diagnosi di celiachia con sierologia negativa è possibile, ma in questo caso ci stiamo muovendo nell'eccezione dove la prudenza è d'obbligo. La vecchia biopsia fatica, oggi, a tenere il passo delle incalzanti tecniche immunodiagnostiche e genetiche. L'abituale morfometria, pur periodicamente rivisitata e integrata dall'immunoistochimica, svela quadri sempre più spesso sfumati, forse di danno iniziale non ancora conclamato, ma che siamo tentati a considerare comunque "suggestivi". Da più parti si afferma il primato della sierologia sull'istologia e a un numero non trascurabile di pazienti con clinica e TtG francamente positivi potrebbe essere effettivamente risparmiata la biopsia. Nel nostro caso, una biopsia dubbia associata a una sierologia negativa avrebbe potuto suggerire una salutare attesa e la riconsiderazione del quadro clinico. A posteriori, possiamo ipotizzare che le anomalie istologiche potessero essere espressione morfologica della patologia mitocondriale sottostante. L'assenza degli HLA predisponenti contribuisce a rendere ancor meno probabile la diagnosi. Infine, la risposta clinica alla dieta senza glutine: un persistente deficit di peso e/o di statura non dovrebbe restare indifferente a una prolungata dieta, se questo è realmente il problema.

Il caso di M. è quello di una deriva sull'iceberg della celiachia, al quale è oggi sempre più facile approdare e dal quale è comunque molto difficile ripartire nel caso ci si fosse arrivati per sbaglio. Se si procede in maniera lineare e rigorosa, nella gran parte dei casi è difficile sbagliare, ma un quadro troppo insolito ci costringe ancora oggi a procedere con prudenza e a considerare anche possibili alternative alla "solita" celiachia.

UNA PLICA CUTANEA SOSPETTA... IL PRIMO PASSO VERSO LA DIAGNOSI DI SINDROME DI KLIPPEL-TRENAUNAY

S. Esposito, P. Ercolini, T. Montini, G. Rasca
Pediatri di famiglia, Napoli

Indirizzo per corrispondenza: tom.montini@libero.it

A SUSPICIOUS CUTANEOUS PLICA... THE FIRST STEP TOWARDS THE DIAGNOSIS OF KLIPPEL-TRENAUNAY SYNDROME

Key words Klippel-Trenaunay syndrome, Capillary angioma, Hemihypertrophy

Summary We describe a case of Klippel-Trenaunay syndrome (KTS) diagnosed to a one-year female child followed by our ambulatory of general paediatrics. We diagnosed the KTS on the basis of a (pseudo) hemihypertrophy of the legs and of a large capillary angioma of the whole right leg. We also debate on the difficulty to find clear guidelines for the diagnosis and follow-up of KTS in the literature.

Caso clinico - La piccola G. è nata da parto cesareo d'elezione a 39 settimane di età gestazionale dopo una gravidanza normocondotta. Alla prima visita viene riscontrato un angioma capillare piano superficiale, serpiginoso, di grosse dimensioni, esteso a tutto l'arto destro (Figura). Alle visite successive la crescita della bambina è apparsa sempre soddisfacente. G. viene al nostro ambulatorio all'età di un anno per un bilancio di salute. La mamma ha notato una piega cutanea al terzo distale della gamba sinistra, asimmetrica rispetto alla destra e chiede se è "normale". La piega sembra effettivamente "strana" per la sua asimmetria rispetto all'arto controlaterale. L'impressione è che i due arti siano lievemente diversi di dimensione, e la piega sembra dovuta a una maggiore presenza di tessuto sottocutaneo. L'arto sinistro è leggermente più lungo del destro (circa 4-5 mm), la circonferenza della coscia e della gamba leggermente più grande e anche il piedino è di pochi millimetri più lungo del controlaterale. Ci prendiamo un giorno per studiare... angiomatosi più emi-ipertrafia è uguale a sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS). La consulenza genetica conferma la diagnosi.

Discussione - La sindrome di KTS è una malattia rara. La triade di manifestazioni cliniche include malformazioni capillari cutanee, ipertrofia ossea e dei tessuti molli e varici venose, anche se la triade coesiste soltanto in circa il 60% dei casi. È possibile anche la presenza di fistole arterovenose.

La *malformazione vascolare* è presente alla nascita e di solito coinvolge un arto, preferenzialmente inferiore; più raramente coinvolge più arti, il tronco, il volto. La malformazione vascolare è rappresentata da un nevo color vinoso, generalmente localizzato nell'area ipertrofica, che a differenza degli emangiomi non ha la tendenza a regredire spontaneamente.

Le *varicosità venose* diventano invece tipicamente evidenti omolateralmente alla malformazione vascolare dopo che il bambino ha iniziato a camminare.

Diversi lavori riportano complicanze vascolari, da emorragie a tromboflebiti, fino a embolie polmonari.

L'*ipertrafia ossea e/o dei tessuti molli* è un altro elemento tipico della KTS, e riconosce una patogenesi non nota ma indipendente dall'alterazione vascolare. È talora evidente alla nascita, ma spesso si apprezza dopo il primo anno di vita; l'ipertrafia ossea è spesso causa di un allungamento dell'arto (più raramente di un accorciamento). Nel nostro caso una radiografia comparativa degli arti ha mostrato un'uguale lunghezza dei segmenti ossei, permettendo di attribuire la dismetria alla sola ipertrofia dei tessuti molli. Nei casi descritti in letteratura, l'emi-ipertrafia è tipicamente omolaterale rispetto alla lesione angiomatosa. Il caso descritto è in questo senso atipico poiché l'ipertrafia, per quanto lieve, è localizzata all'arto controlaterale, ma anche questa è un'evenienza possibile. Sono descritte altre malformazioni associate alla sindrome (macrocefalia, macrodattilia, glaucoma, otosclerosi, complicanze renali).

La nostra difficoltà è stata quella di trovare linee guida univoche e chiare che ci suggerissero il monitoraggio più adeguato delle possibili complicanze della malattia. La gestione della KTS dovrebbe essere personalizzata e guidata dalla valutazione clinica multidisciplinare del paziente. Il trattamento è generalmente conservativo.



Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 73. Il numero elettronico di questo mese è di estremo interesse perché riporta molti spunti di riflessione e di aggiornamento di utilità pratica.

In "**Appunti di terapia**" vengono riproposti tre lavori molto interessanti, due di pertinenza del pediatra di famiglia: il paracetamolo somministrato per via rettale è ugualmente efficace rispetto alla via orale? (lavoro di revisione della letteratura); come comportarsi di fronte a un bambino adottato in merito alla possibile infezione da virus dell'epatite B? L'altro argomento è specialistico, ma di sempre maggior interesse anche per il pediatra di famiglia e il medico di medicina generale: si discute della chirurgia della grande obesità e dei suoi risultati. In "**Pediatria per l'Ospedale**" un aggiornamento davvero esaustivo su cosa sia la neurofibromatosi tipo 1. In "**Occhio all'evidenza**" prosegue, attraverso la rivisitazione degli studi clinici controllati, la ricerca di quelli che dovrebbero essere i comportamenti farmacologici adeguati da seguire nella pratica: ancora un problema frequente che riguarda l'efficacia dei cortisonici inalatori e degli antileucotrieni somministrati in modo episodico nel bambino con wheezing intermittente (prove di inefficacia). Per concludere, gli apprezzati "**Casi indimenticabili**", che riguardano due storie di tumori, con le implicazioni e le difficoltà emotive e diagnostiche che comportano.