

Queste pagine rappresentano la finestra delle pagine elettroniche su M&B cartaceo.  
 Contributi originali. I testi in extenso sono pubblicati on line

## Ricerca



**CARATTERIZZAZIONE GENETICA E TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA NELLA FORMA NEUROLOGICA ACUTA DELLA MALATTIA DI GAUCHER**  
 G. Ciana, C. Martini, M. Romano\*, B. Bembi  
 IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; \*ICGEB Area di Ricerca, Trieste

### GENETIC CHARACTERISATION AND SUBSTITUTIVE ENZYME-BASED THERAPY IN THE ACUTE NEUROLOGICAL FORM OF THE GAUCHER'S DISEASE

**Key words** Gaucher's disease type 2,  $\beta$ -glucosidase, Substitutive therapy

**Summary** The substitutive enzyme-based therapy of the Gaucher's disease type 2 with a near zero enzymatic activity improved somatic manifestations, but did not affect neurological ones.

**Premesse** - L'avvio della terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Gaucher ha consentito di comprendere meglio la variabilità clinica e molecolare della malattia. Esistono fenotipi/genotipi più e meno rari, e dunque più o meno bene conosciuti. In particolare, pochi sono i dati riguardanti il fenotipo più grave della forma neurologica acuta (tipo 2) che è caratterizzata dal manifestarsi molto precoce dei sintomi neurologici e da un particolare coinvolgimento cutaneo (tipo "colloidon baby"). La somministrazione en-

dovenosa dell'enzima in questa forma si è sempre dimostrata inefficace, anche solo al fine di un rallentamento della evoluzione clinica.

**Metodi** - Abbiamo trattato una bambina con Gaucher di tipo 2 mediante terapia enzimatica sostitutiva combinata: endovena e intrarachidea. Il dosaggio della somministrazione endovenosa è stato di 240 U/kg/mese, suddiviso in infusioni giornaliere, mentre il dosaggio intrarachideo è stato di 4 U/24 ore. Sono stati eseguiti anche l'analisi genotipica e lo studio in vitro dell'espressione della proteina mutata.

**Risultati** - I dati raccolti hanno evidenziato l'efficacia della terapia nel modificare il coinvolgimento somatico, in particolare l'interessamento cutaneo, le dimensioni del volume splenico ed epatico, i parametri ematologici (in particolare il livello di emoglobina e il numero delle piastrine).

Non si è verificato nessun miglioramento della sintomatologia neurologica.

L'analisi genetica ha identificato una omozigosi per la transizione C3974T con sostituzione R131C sull'esone 5. Il prodotto del gene mutato ha dimostrato un'attività enzimatica molto ridotta (<3%). Sembra ragionevole pensare che la gravità dell'espressione clinica di questa mutazione genetica dipenda essenzialmente dalla quasi totale impossibilità di produrre l'enzima.

## Casi contributivi



**LA MALATTIA DI TAKAYASU: RARA, MA DA NON DIMENTICARE**  
 Irene Bruno, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

### TAKAYASU'S DISEASE: A RARE DISEASE, NOT TO BE FORGOTTEN

**Key words** Takayasu's disease, Crohn's disease

**Summary** Report of two cases of Takayasu's disease: in the first one, the disease affected a young male patient being treated for Crohn's disease, whereas in the second one, it affected a girl. The disease was easily diagnosed owing to the presence of a painful and palpable carotid, and was complicated by migrant thrombophlebitis due to vasa vasorum inflammation. The disease resisted to every treatment.

**Il primo caso** - 1996, Giovanni, 14 anni: la sua storia è iniziata dopo un terribile incidente nautico del padre. Da quella sera, dopo una scarica di diarrea muco-ematica sono comparsi febbre, dolori addominali, anoressia, calo ponderale, qualche irregolarità dell'alvo, che lo hanno fatto star male per qualche mese. Diagnosi di malattia di Crohn (conferma istologica, colonoscopica ed ecografica di malattia). Remissione in terapia steroidea e citostatica.

È sempre difficile ridurre la terapia steroidea; impossibile sospenderla. Con una dose di 0,5 mg/kg di prednisone e 100 mg/die di azatioprina, in assenza di segni clinici, endoscopici e istologici di malattia, gli indici di flogosi restano alti.

Nel 2000, a 17 anni, Giovanni giunge alla nostra osservazione.

I dubbi: la malattia è totalmente asintomatica dal punto di vista gastroenterologico; il ragazzo lamenta unicamente stanchezza e un dolore toracico-sottoascellare, peraltro presente già da circa un anno. Lo scopo del ricovero è di valutare la situazione e decidere sul-

la eventuale interruzione della terapia. VES 56; test di permeabilità intestinale normali.

Ottime condizioni generali, segnalato unicamente un soffio cardiaco di 2/6.

Eco-addome negativa; TAC addome negativa; ma, a guardarla bene...riscontro di ispessimento della parete dell'aorta addominale di 3 mm.

Dopo questo reperto, anche l'esame obiettivo, evidenzia: soffio diastolico aortico 2/6 compatibile con insufficienza aortica, iposfigmia radiale sinistra, soffio carotideo a sinistra, soffio epigastrico. E avevo anche fatto difficoltà a sentire il suo polso sinistro quando volevo prendergli la pressione!!!

All'ecocardiografia: lieve ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza aortica lieve, ectasia della radice aortica e dell'aorta ascendente. TAC toraco-addominale: patologico ispessimento di parete a livello dell'aorta toraco-addominale, ectasia dell'aorta ascendente e discendente retrocardiaca.

Giovanni riceve la diagnosi di ARTERITE DI TAKAYASU (su morbo di Crohn in remissione).

Terapia con ciclofosfamide per os (Giovanni era in terapia steroidea dal momento della diagnosi di malattia di Crohn) quindi la Takayasu era steroide-resistente.

La malattia è ora in remissione clinica, con indici di flogosi negativi.

**Il secondo caso** - Giulia, 17 anni, è sempre stata una bambina sana. A novembre 1999 ha incominciato a lamentare mal di gola; o meglio, un male al collo. Alla palpazione del collo il medico riscontra un ispessimento del collo e un forte dolore alla pressione. Un'ecografia dei vasi del collo che dimostra inattesa un ispessimento della parete dell'arteria carotide sinistra con ostruzione del lume del 50% e un minore ispessimento della parete della carotide destra. Giulia giunge quindi alla nostra osservazione già con la diagnosi di arterite di Takayasu.

Ottime condizioni generali. È presente un soffio carotideo sinistro; per il resto tutti i polsi sono presenti e la restante obiettività negativa (VES 130).

La TAC mostra un lieve ispessimento del tratto ascendente dell'aorta e dell'imbocco dei vasi epi-aortici oltre all'interessamento carotideo.

Terapia steroidea + methotrexate, senza significativi effetti, nemmeno sul laboratorio.

Compare anzi una serie di tromboflebiti superficiali migranti (da arterite dei vasa venorum, come ci conferma la biopsia)!

Dopo 2 mesi si cambia terapia: boli di ciclofosfamide per via venosa; nessun effetto significativo del primo bolo; ricaduta prima del secondo bolo.

Il passaggio alla ciclofosfamide per os è quasi obbligatorio. A maggio, dopo due settimane di somministrazione per os, Giulia appariva in remissione, con VES 18 e benessere generale. Questa condizione di benessere generale è durata, con fasi alterne, ma mai di ricaduta franca, fino alla fine di luglio.

Una TAC a fine settembre ha mostrato però un quadro invariato rispetto alla TAC della diagnosi.

Per il persistere dell'attività della malattia si è tentato con il Mofetil, nuovo immunosoppressore: una sconfitta, Giulia non l'ha assolutamente tollerato.

Dietro tutto ciò c'era una ragazza di diciassette anni esausta per la

malattia, per le continue ospedalizzazioni e i continui fallimenti, con densitometria ossea patologica, spaventata per gli eventuali effetti tossici della ciclofosfamide e che continuava a perdere peso per la nausea e la persistenza di malattia.

**Il contributo** - I due casi riferiti non contengono più originalità di quanta ne contenga ogni caso di patologia cronica, severa, rara. Ma come tutti i casi di patologia cronica, severa, rara, sono ricchi di insegnamenti. Rivediamoli.

**1.** Fare attenzione ai segni poco espliciti, ma inconsueti: un polso difficile da sentire (prendendo la pressione a Giovanni, non sentivo il polso da un lato e ho cambiato braccia!), un soffio cardiaco non "funzionale".

**2.** Tenere la mente aperta, anche per un caso che "ha già la sua diagnosi": Giovanni aveva un Crohn ma adesso ha una Takayasu.

**3.** Una VES alta in terapia steroidea? VES molto alta e in assenza di sintomatologia chiara? Mai per caso!

**4.** Esame obiettivo completo e accurato: Giovanni aveva un soffio carotideo, un soffio cardiaco e un soffio epigastrico; la sua malattia aveva già dato dei segni clinici obiettivabili. Giulia aveva pochi segni clinici, ma i soffi carotidei erano presenti!

**5.** Diversità della malattia e della risposta ai farmaci da caso a caso (nel caso di Giovanni la ciclofosfamide è stata risolutiva, per Giulia dobbiamo ancora trovare il farmaco giusto).



## BOTULISMO INFANTILE IN ROMAGNA: DESCRIZIONE DEL PRIMO CASO

V. Leone, C. Milocco, S. Facchini, M. Pocecco  
UO di Pediatria, Ospedale M. Bufalini, Cesena

### INFANTILE BOTULISM IN THE ROMAGNA REGION: REPORT OF THE FIRST CASE

**Key words** Infantile botulism

**Summary** Report of a case of infantile botulism, which appeared with the following symptoms: descending bulbar paralysis and sub-acute evolution.

**Il caso** - AF due mesi di vita; ricoverato per difficoltà ad alimentarsi, pianto flebile, torpore. È un bambino critico, con ipotonia, ipo-reattività, difficoltà ad agganciare lo sguardo.

La valutazione clinica, e la negatività delle indagini di laboratorio e strumentali (emocromo, VES, rachicentesi, EEG, equilibrio acido-base, lattacidemia, transaminasi, ammoniemia, tossicologia) parlano contro una malattia settica, una meningoencefalite, una poliradiconeurite, una malattia metabolica congenita, una intossicazione da benzodiazepine. Le ipotesi diagnostiche residue sono il botulismo infantile e la miastenia congenita. Una revisione dell'anamnesi aggiunge che da una settimana il bambino presenta pianto e suzione debole con incoordinazione nella deglutizione e da qualche giorno riduzione dei movimenti attivi, incapacità a sostenere il capo e a tenere gli occhi aperti, e che da 5 gg l'alvo è chiuso. Inoltre, dato inizialmente negato, il piccolo aveva assaggiato vari tipi di frutta fresca e miele, somministratigli dalla nonna all'insaputa dei genitori.

La ripetizione dell'esame obiettivo mostra ptosi palpebrale bilaterale e deficit degli oculomotori, con riflesso alla luce conservato. Un EMG dimostra una facilitazione del potenziale evocato di azione motoria, tipica del botulismo.

Vengono attuate le misure terapeutiche di supporto e di prevenzione delle complicanze: corretta postura, alimentazione esclusiva per sondino nasogastrico con latte materno, allestimento dei presidi atti a far fronte a un'eventuale insufficienza respiratoria acuta. Nelle settimane successive si assiste a una graduale risoluzione della sintomatologia neurologica fino alla completa risoluzione dopo quattro settimane di degenza.

È risultata positiva la ricerca sia della spora che della tossina botulinica nelle feci del bambino. Non è stata invece isolata la spora nel miele.

**Il contributo** - Il caso riportato corrisponde all'identikit del paziente tipico: un lattante di 2-6 mesi, precedentemente sano, con storia di debolezza, difficoltà nella suzione e nella deglutizione, pianto flebile, deficit degli oculomotori, ipotonia generalizzata. La stipsi non manca quasi mai, anche se deve essere espressamente indagata.

Il trattamento si basa sull'attento monitoraggio e sulla prevenzione delle complicanze respiratorie. L'uso dell'antitossina, derivata dal siero equino, raccomandata nelle forme di botulismo classico, non è indicata nelle forme infantili.

Una antitossina botulinica di derivazione umana (BIG) è stata recentemente approvata dalla Food and Drug Administration, come specifico trattamento del botulismo infantile, in grado di ridurre i lunghi tempi di degenza.

Sommario delle pagine elettroniche



#### Percorsi clinici

- Ortopedia: una biopsia utile

#### Appunti di terapia

- Controllo dell'epatite A con la vaccinazione routinaria dei bambini
- L'omalizumab (un anticorpo anti-IgE) nella cura della rinite allergica stagionale
- Nessun rapporto fra autismo e vaccinazione MPR

#### Avanzi

- Frequenza delle contrazioni uterine e parto prematuro

- Sull'uso del vaccino orale contro i rotavirus in Bangladesh
- La claritromicina vale l'eritromicina nella cura della peritossie
- La rosolia negli USA e in Italia
- Il ritorno della talidomide

#### Pediatria per l'ospedale

- Febbre periodica ereditaria. Parte II

#### Un caso clinico dalla letteratura...

- Meningite dopo trauma cranico



Sommario delle pagine elettroniche