

## DIAGNOSI NEONATALE DI DISCINESIA CILIARE PRIMITIVA: DESCRIZIONE DI UN CASO

E. Palumbo, G. Nasca, C. Malorgio, M. Branchi, G. Pellegrini  
 Reparto di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale di Sondrio  
 Indirizzo per corrispondenza: emipalu2003@yahoo.it

### NEONATAL DIAGNOSIS OF PRIMARY CILIARY DYSKINESIA: A CASE REPORT

**Key words** Primary ciliary dyskinesia, Neonatal diagnosis, Case report

**Summary** Primary ciliary dyskinesia is a rare, autosomal recessive genetic disease resulting from an abnormal ultra structural morphology of cilia. Such disease is rarely recognized in neonatal period. Recently, unexplained neonatal respiratory distress has been found to be a common clinical presentation of patients with primary ciliary dyskinesia, indicating that this is an important complex symptom in early life for this condition. The diagnosis requires a high index of suspicion, but this disease must be considered in any term neonate who develops unexplained respiratory distress, particularly when situs viscerum inversus is present. We report the case of a newborn affected by situs viscerum inversus who showed unexplained respiratory distress after 48 hours of life. Diagnosis was confirmed by the ultra structural study of cilia.

**Introduzione** - La discinesia ciliare primitiva (DCP) è una rara malattia congenita (incidenza 1:15.000 nati) a trasmissione autosomica recessiva con penetranza variabile, caratterizzata da anomalie ultrastrutturali ciliari, responsabili di immobilità o dismobilità dell'apparato ciliare respiratorio. In circa il 50% dei casi risulta associata al *situs viscerum inversus* (SVI) (sindrome di Kartagener). Riportiamo un caso di diagnosi di DCP in un neonato affetto da SVI e che ha sviluppato nei primi giorni di vita un distress respiratorio.

**Caso clinico** - G., maschio, a cui in epoca prenatale era stato documentato ecograficamente un SVI. Nato da parto eutocico alla 40a settimana di gestazione, Apgar 10/10. Non fattori di rischio per infezione materno-fetale. Esame obiettivo alla nascita nella norma. Gli esami clinici e strumentali hanno confermato il dato prenatale di SVI senza presenza di complicazioni maggiori. A 48 ore di vita comparsa di distress respiratorio senza apparente causa (radiografia del torace nella norma, esami ematochimici nella norma ed emocolture negative), regredito spontaneamente dopo 72 ore. All'età di 10 giorni ricovero per distress respiratorio e febbre, con diagnosi di broncopolmonite basale dx, trattata con beneficio per 10 giorni con claritromicina. Dopo 3 giorni dalla sospensione del trattamento ricomparsa di analogo sintomatologia con un Rx torace che evidenziava una accentuazione diffusa della trama bronco-vasale. È stato eseguito l'esame colturale dell'aspirato naso-faringeo che risultava positivo per *H. influenzae* ed enterobatteri a carica elevata. Si iniziava trattamento con ceftriaxone endovena, seguito da claritromicina per os, con regressione della sintomatologia. In seguito a questi ravvicinati episodi di infezione delle vie respiratorie e nel sospetto di sindrome da immobilità ciliare è stato eseguito il *brush na-*

*sale*. L'esame ultrastrutturale ha documentato la presenza di cellule ciliate non perfettamente conservate, in cui il braccio interno di dineina era assente nella totalità delle ciglia esaminate, con assonemi in gran parte asimmetrici, fornendo in tal modo la diagnosi di DCP. Successivamente anche il fratello, affetto anch'esso da SVI, è stato sottoposto a brush nasale che, anche nel suo caso, ha posto diagnosi di DCP.

**Discussione** - La DCP è raramente diagnosticata in epoca neonatale. In realtà, nella maggior parte dei casi che vengono diagnosticati durante l'infanzia o l'adolescenza tramite un'attenta anamnesi, è possibile riscontrare in epoca neonatale dei segni a carico dell'apparato respiratorio, spesso sottovalutati per la loro ridotta entità clinica e per la rapida risoluzione spontanea. Diversi case report evidenziano come la stragrande maggioranza dei neonati che poi risulteranno affetti da DCP nascano a termine, da parto spesso eutocico, con esame obiettivo e rilievi antropometrici alla nascita perfettamente normali, ma presentano nei primi giorni di vita (solitamente a 48-72 ore) un distress respiratorio, spesso di lieve entità, a eziologia sconosciuta. Spesso tale sintomatologia viene sottovalutata perché, come nel caso da noi descritto, risulta di lieve entità e si risolve rapidamente e spontaneamente. Solo in alcuni casi si associa a presenza, sin dalle prime ore di vita, di abbondante e persistente secrezione rino-faringea, spesso purulenta, dato che se presente aiuta certamente il sospetto, facendo pensare o a un difetto ciliare o alla fibrosi cistica. Inoltre, al contrario del nostro caso, nella maggior parte dei casi i bambini nei primi mesi o addirittura anni di vita non presentano infezioni a carico delle basse vie respiratorie (che spesso si manifestano radiograficamente con zone più o meno estese di atelectasia), ma solo episodi di rinite o flogosi delle alte vie aeree, curati con beneficio a domicilio e considerati come eventi transitori. Questo è dimostrato anche dalla storia del fratello del nostro paziente, affetto anch'esso da SVI, che aveva sviluppato dopo 24 ore dalla nascita un lieve distress respiratorio da causa sconosciuta, risoltosi spontaneamente, e che sino ai 3 mesi di vita era stato sempre asintomatico. Successivamente ha iniziato a presentare episodi, apparentemente banali, di rinite o flogosi delle alte vie aeree.

In base a tutti questi elementi sono state definite delle linee guida per il sospetto di diagnosi neonatale di DCP: 1) neonato a termine, nato da parto eutocico, che presenta solitamente a 48-72 ore di vita, ma comunque non già dalle prime ore di vita, un distress respiratorio, spesso di modesta entità, a eziologia sconosciuta, e che si risolve spontaneamente in 2-3 giorni; 2) riscontro dalle prime ore di vita di abbondante e persistente secrezione nasale purulenta; 3) comparsa in neonati affetti da SVI nei primi giorni di vita di infezione a carico delle basse vie respiratorie, spesso caratterizzate dal riscontro radiografico di atelectasia, in assenza di fattori di rischio per infezione materno-fetale.

L'importanza della diagnosi precoce per questa malattia, per la quale a oggi non esiste un trattamento risolutivo, si configura nella possibilità di interventi (trattamento antibiotico associato a terapia con broncodilatatori, chinesiterapia respiratoria ecc.) che possano modificare la naturale evoluzione della malattia verso quadri di patologia polmonare cronica, caratterizzati da bronchiectasie, broncopatia cronica ostruttiva e insufficienza respiratoria.

## PANNICULITE LOBULARE IN MALATTIA DI CROHN

M. Lorusso, E. Pozzi, F. Mangiantini, S. Bevilacqua, P. Lionetti  
 Dipartimento di Pediatria, Ospedale Meyer, Università di Firenze  
 Indirizzo per corrispondenza: paolo.lionetti@unifi.it

### LOBULAR PANNICULITIS IN CROHN'S DISEASE

**Key words** Lobular panniculitis, Crohn's disease, Thalidomide

**Summary** The Authors present a case of a 17 year-old patient with a 7-year history of Crohn's disease which had been controlled with azathioprine. The patient was admitted to our Clinic because he presented painful nodules on the leg. At the time of admission abdominal pain was occasionally present. On examination he presented tender, indurate, erythematous nodules on the extensor aspects of the left leg. Skin biopsy of a representative nodule revealed lobular panniculitis. Colonoscopy showed active mucosal lesions and ileal substenosis. The patient was included in a randomized controlled double-blind multicentric study with thalidomide. The patient received thalidomide from the beginning and in six weeks the skin nodules responded well to the treatment.

**Caso clinico** - Un paziente di 17 anni, affetto da malattia di Crohn (MC), viene alla nostra attenzione per la comparsa di una lesione cutanea rotondeggiante, infiltrata e dolente alla gamba sx. Il ragazzo presenta, dall'età di 10 anni, una storia di MC con localizzazione ileocolica, che è stata trattata con la nutrizione enterale, cicli di steroidi, antibiotici e con azatioprina, introdotta dopo 6 mesi dalla diagnosi.

Al momento del ricovero il bambino lamentava dolori addominali con limitazione delle attività quotidiane, Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI): 27,5 (malattia in remissione <10). A livello della gamba sx, in regione tibiale anterolaterale, il ragazzo presentava una lesione cutanea infiltrata e dolente (vedi Figura). Era presente un modico aumento degli indici di flogosi; l'ecografia dell'addome ha documentato ispessimento delle pareti dell'ultima ansa ileale e del tratto prossimale dell'ascendente e del cieco con aumento della vascolarizzazione. La colonoscopia è risultata nella norma fino al cieco, dove è stata evidenziata un'area, adiacente alla valvola ileo-cecale, con ulcerazioni lineari e aspetto ad acciottolato. La valvola ileocecale è risultata sub-stenotica e non penetrabile con lo strumento.

I reperti microscopici dei prelievi biotici della gamba hanno mostrato la presenza di un infiltrato prevalentemente lobulare, costituito da istiociti schiumosi e da rari granulociti neutrofili, compatibili con la diagnosi di *panniculite lobulare*.

In considerazione del quadro endoscopico, dei dolori addominali e della panniculite associata, si è deciso di modificare il regime terapeutico in corso. È stata valutata l'opportunità di una terapia con *infliximab*, che è stata tuttavia esclusa per la presenza della stenosi. È stato quindi deciso di inserire il paziente in uno studio multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco con *thalidomide*, tuttora in corso. Il paziente è stato randomizzato all'uso della *thalidomide* e, dopo 6 settimane di trattamento (dose di 100 mg/die), ha presentato un evidente miglioramento clinico con completa scomparsa della lesione cutanea e riduzione degli indici di flogosi (PCDAI=0). L'esame endoscopico di

controllo ha mostrato un miglioramento delle lesioni precedentemente osservate.

**Discussione** - L'associazione tra manifestazioni cutanee e MC è ben documentata in letteratura, e l'incidenza varia dal 2% al 34%. Le più comuni alterazioni cutanee associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono il pioderma gangrenoso, l'eritema nodoso, e il Crohn metastatico. La lesione cutanea del nostro paziente (noduli rossi, caldi, del diametro inferiore ai 3 cm) non sembrava ricordare un eritema nodoso, quanto piuttosto una manifestazione cutanea più superficiale e più estesa, con probabile evoluzione verso il pioderma gangrenoso. L'esame istologico ha inquadrato questa manifestazione come una panniculite globulare (infiltrato prevalentemente lobulare, costituito da istiociti schiumosi e da rari granulociti neutrofili). La gravità della lesione cutanea non sembra essere correlata con le lesioni intestinali; inoltre le manifestazioni cutanee possono precedere, accompagnare o essere successive alla diagnosi di malattia di Crohn.

Le lesioni cutanee di pazienti con MICI sono trattate con corticosteroidi locali o sistemici, antibiotici per via topica o per via orale o con terapie immunosoppressive. In considerazione del fallimento delle precedenti terapie steroidee e immunosoppressive e in previsione di modificare il regime terapeutico in corso, è stata valutata l'opportunità della terapia con *infliximab*. Questo trattamento, pur essendo molto efficace nell'indurre la remissione clinica, endoscopica e delle manifestazioni extraintestinali associate, può peggiorare la stenosi. Considerando che il paziente presentava una sub-stenosi della valvola ileocecale, è stata decisa una diversa opzione terapeutica con l'uso della *thalidomide* alla dose di 100 mg/die. La *thalidomide* è un farmaco tristemente noto per il rischio di teratogenicità e la sua riscoperta come farmaco antinfiammatorio e immunomodulante è relativamente recente. Il suo impiego, prevalentemente sperimentale, riguarda patologie tumorali e malattie infiammatorie, in particolare a livello di cute e mucose. L'uso di questo farmaco richiede un attento follow-up del paziente per la possibile insorgenza di neuropatia. L'efficacia e la sicurezza della *thalidomide* nelle MICI sono state valutate in recenti studi clinici a breve e a lungo termine, relativi a casistiche di adulti e bambini. L'uso di questo farmaco si è dimostrato efficace nell'indurre remissione clinica e istologica nel 40-90% dei pazienti, e nel permettere la riduzione dello steroide nel 60-100% dei casi. Nel nostro caso il ragazzo, dopo 6 settimane di terapia, ha presentato una completa remissione clinica con scomparsa della lesione cutanea.



*Panniculite lobulare in malattia di Crohn attiva.*

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per steso sul **sito web** della rivista ([www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 73.

Su questo numero elettronico, in "**Appunti di terapia**" viene riportata la terza e ultima parte sulle *reazioni cutanee da farmaci* con la descrizione dei quadri clinici più severi (sindrome da ipersensibilità, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica), associati all'uso di alcuni farmaci. Sempre in "**Appunti di terapia**" una sintesi di un lavoro del *N Engl J Med* che affronta l'importante problema degli *impianti cocleari* per i bambini con grave perdita dell'udito. In questi anni si sono approfondite le conoscenze sui *leucotrieni*, sia per quanto riguarda la loro sintesi, i recettori, il blocco della sintesi e dei recettori, sia infine l'impiego dei farmaci antagonisti in alcune malattie (in particolare l'asma): la prima parte della revisione del problema tratta sempre dal *N Engl J Med*, è riportata in "**Pediatria per l'Ospedale**". A proposito di *asma*, in "**Occhio all'evidenza**" viene affrontato il problema del metodo adottato in una delle numerose Linee Guida (quella della BTS) prodotte negli ultimi anni. In "**Pediatria per immagini**" si discute, a partire da una esperienza italiana, pubblicata a livello internazionale, del ruolo dell'*ecografia polmonare* nel neonato, forse utile (in mani esperte) nel distinguere le forme di impegno respiratorio transitorio da quelle più severe (malattia delle membrane ialine). Il "**Caso indimenticabile**" di questo mese è molto didattico: cosa c'è dietro una storia di cistiti e vulviti ricorrenti?