

Due diagnosi difficili, lunghe, laboriose, pazienti. Due casi molto diversi, uno che si risolve "subito" e l'altro che non si risolverà mai. Due casi che fanno pensare a cose tanto diverse, così ricco e coincidente è il nostro mestiere.

### **DIFETTO DI IgA E CELIACHIA: DIAMO UNA POSSIBILITÀ A TGA- ED EMA-IgA?**

*Martina Fornaro, Sara Pecori, Giovanna Zanoni,  
Carlotta Danchielli, Enrico Valletta*

*Clinica Pediatrica, Anatomia Patologica  
e Immunologia Clinica, Università di Verona*

R. sente parlare di celiachia per la prima volta a 8 anni quando, dopo una gastroenterite acuta, qualcuno pensa di dosare le immunoglobuline e gli anticorpi anti-transglutaminasi (TGA). Fino ad allora tutto era andato piuttosto bene con una crescita addirittura esuberante, se non fosse per una fastidiosa addominale ricorrente e per alcuni episodi di cefalea che diventavano più evidenti quando mangiava la pizza o la pasta. È lì che scopre di avere un difetto totale di IgA (0,02 g/l) - difetto che si confermerà immutato più volte negli anni successivi - e una positività per TGA-IgG con scontata negatività di TGA-IgA. Come ancora può succedere - siamo nel 2004 - viene presa la decisione di iniziare la dieta priva di glutine senza arrivare alla biopsia intestinale. Nonostante la dieta abbia qualche incertezza, il risultato clinico è ottenuto: R. sta decisamente meglio e dopo un anno di regime gluten-free sono scomparse anche le TGA-IgG.

A questo punto lo spettro della biopsia ci si ripresenta in una versione, come succede in questi casi, un po' più complicata. È o non è celiachia? Possiamo avere la quota esente per gli alimenti? A che serve una biopsia in dieta senza glutine e con anticorpi negativi? Non ci resta che reintrodurre il glutine per un periodo ragionevole (diciamo tre mesi), monitorare la sierologia per quello che può darci e programmare la biopsia sperando che, se di celiachia si tratta, risulti conclusiva. I sintomi ricompaiono implacabili dopo poche settimane; cerchiamo di resistere, ma dopo due mesi, con TGA-IgG nuovamente positive facciamo la biopsia. Che risulta del tutto negativa. Siamo al 130% del peso per l'altezza, ma gli HLA sono di quelli predisponenti (DQA1 0104/0501, DQB1 0503/0201). Non possiamo concludere classicamente per una celiachia ma decidiamo di valorizzare la clinica e concordiamo per la ripresa della dieta aglutinata in attesa di tempi migliori.

Dopo due anni trascorsi abbastanza bene ci rivediamo e decidiamo di provare per l'ultima volta a chiudere la diagnosi al di là di ogni possibile dubbio. Liberalizziamo nuovamente la dieta

e siamo due volte fortunati: perché riusciamo a stare in dieta libera per quasi un anno senza grandi disturbi e perché, inaspettatamente, compare una netta positività per TGA-IgA ed EMA-IgA pur con IgA totali tuttora indosabili. L'istologia è nettamente diversa dalla precedente e chiaramente indicativa per celiachia (Marsh 3b) e ci consente anche di apprezzare la presenza di IgA nella lamina propria.

Si sa, le diagnosi di celiachia che partono male costringono a lavorare di più e sono spesso difficili da sbrogliare se si vuole rientrare nelle regole. Primo insegnamento da trarre (anche negli anni 2000 e anche nel Nord-Est evoluto): facciamo le cose per bene fin da subito e il paziente guadagnerà in tempo, fastidi e probabilmente anche in salute. Secondo insegnamento: da sempre il deficit di IgA rende la diagnosi sierologica di celiachia un po' più complessa anche per l'elevato rischio di associazione delle due patologie (il 10% dei difetti di IgA ha la celiachia e il 2,5% delle celiachie ha un difetto di IgA). Si dice che il deficit parziale (IgA sieriche <-2 DS per l'età) non pregiudica lo sviluppo di elevati titoli di TGA-IgA o EMA-IgA, ma pensavamo che il difetto totale non ci desse speranza. Evidentemente ci sbagliavamo e 2-3 casi analoghi, all'interno di ampie casistiche con difetto di IgA e celiachia, siamo riusciti a trovarli in letteratura<sup>1,2</sup>. Nei bambini con celiachia e deficit di IgA è stata descritta un'alterazione del pattern citochinico che potrebbe essere anche responsabile di un temporaneo difetto di IgA ed è riportata la possibile normalizzazione dei livelli di IgA dopo dieta senza glutine<sup>2</sup>. Non sembra questo il caso di R. che per oltre 4 anni e indipendentemente dall'eliminazione del glutine ha sempre mostrato una persistenza del difetto. È invece verosimile che in lei rimanesse una residua capacità di sintesi di IgA antigene-specifiche che, finalmente, ci ha dato un segnale evidente e importante. Talora, nei bambini con difetto parziale o totale di IgA, la sierologia IgA-specifica per celiachia può ancora risultare utile.

#### **Bibliografia**

1. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003;52:1567.
2. Mc Gowan K, Lyon ME, Butzner. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem* 2008;54:1203.

### **MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH**

*Paola Fioretti, Rina Camozzato  
Pediatre di famiglia, Perugia*

G. è un bambino di 11 anni che pesa circa 30 kg e alto 136 cm, decisamente piccolo per l'età, molto serio, "tutto spallucce", nel senso che è come accovacciato su se stesso; la mamma è molto simile a lui, ma con quaranta anni di differenza... È da un po' che lavoro in questo ambulatorio ma non mi pare di averlo mai incontrato: forse è stato sempre abbastanza bene... ma leggendo la sua cartella qualcosa mi sfugge...

La dottoressa con cui collaboro mi racconta che G. è sempre stato un bambino speciale, per non dire strano, ma di certo

non ribelle né bizzarro. Nonostante le varie visite neurologiche e neuropsichiatriche, nessuno riusciva a capire, ancora latitante, che cosa non andasse nel suo tono muscolare: era un bambino che si muoveva poco, a tratti legnoso, e timido da morire. I genitori, che l'hanno avuto in età avanzata, erano molto protettivi e sempre con la stessa domanda stampata in faccia: "Perché questo bimbo è diverso dagli altri?"

La figura era armonica, il viso carino, qualche sorriso accennato e poi tanto silenzio. Nella seconda infanzia si evidenziò sempre più la sua difficoltà nei movimenti (la chiamavano "goffaggine"), per cui venne sottoposto a ulteriori consulti ortopedici, fisiatrici e quant'altro per escludere i diversi tipi di distrofia muscolare, tutti rigorosamente negativi, EMG degli arti superiori compreso. Il rendimento scolastico era buono, ma,

quando i suoi amici giocavano, lui si tirava indietro per la vergogna di non riuscire a rincorrere la palla.

Solo intorno agli 8-9 anni dopo gli ennesimi referti negativi, avendo considerato tutte le possibilità e avendo appurato che il bimbo era psicologicamente normalissimo, si propose l'indagine genetico-metabolica. I genitori hanno sempre tenuto nei confronti del figlio un atteggiamento composto e rassicurante. Si sono iscritti all'associazione nazionale ([www.acmt-rete.it](http://www.acmt-rete.it)) e seguono le indicazioni del centro neurologico di Milano a cui è stato inviato il ragazzino dopo la diagnosi.

G. è affetto da **malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) di tipo I**, al momento in forma non grave, ha entrambi i piedi cavi, presenta cifoscoliosi del tratto dorsolombare, si affatica facilmente (è debole soprattutto a livello del cingolo scapolare), è lento ma fluido nei movimenti. I suoi ROT sono assenti. Nel 2007 l'EMG del pedidio dx e sin ha rilevato una polineuropatia cronica demielinizante diffusa (... "attività spontanea assente, riduzione per lo più modesta dell'attività volontaria con forme irregolari dei PUM aumentate, la velocità di conduzione motoria a dx è 18 m/sec e a sin 19 m/sec con CMAP irregolare ed evidenza di b.c.": forma eredo-degenerativa? CMT1 precoce?). Per lo scarso accrescimento (è al 3°-10° centile per peso e altezza, con ES di 9,5 aa) viene seguito da un endocrinologo di zona, con un primo basso dosaggio di GH (associabile?). Ha sospeso il basket, non gioca a pallone ma fa nuoto e segue regolarmente sedute di fisioterapia che lo stanno aiutando molto. Nel suo albero genealogico c'è la mamma, affetta dalla stessa forma di CMT: è apparentemente senza sintomi, ma presenta il piede cavo bilaterale, ROT assenti ai 4 arti e guardandola attentamente una configurazione ossea delle mani molto particolare (pollice ad artiglio); il fratello della mamma ha scoperto da poco tempo di avere un EMG degli arti inferiori alterato; la nonna materna sembra aver sempre avuto difficoltà a tenere l'ago da cucito, nei piccoli movimenti delle dita insomma, ma si attribuiva all'artrosi. G. peggiorerà? Tra 30-40 anni come sarà la sua vita?

Dobbiamo chiedercelo tutti, non solo la sua mamma e il suo papà. Non dimenticare G. e le malattie rare è fondamentale.

La malattia di Charcot-Marie-Tooth prende il nome da coloro che per primi nel 1897 la scoprirono e descrissero: J. Martin Charcot, Pierre Marie e H. Henry Tooth. Viene anche definita neuropatia ereditaria sensitivo-motoria (HMSN) o atrofia peroneale progressiva (PMA).

**Neuropatia** perché interessa i nervi periferici a livello assonale o mielino, sia nella componente sensitiva, più frequentemente, che nella motoria, più raramente.

**Atrofia** perché si può avere un progressivo assottigliamento muscolare della parte distale degli arti, dalle ginocchia e dagli avambracci in giù per il problema neurologico che ne è alla base. Colpisce una persona su 2500, per questo è classificata tra le patologie rare, anche se i 20-25.000 soggetti in Italia malati di CMT sembrano essere in continuo aumento.

Esordisce prima dei 20 anni, è genetica, si trasmette cioè con modalità autosomica dominante o recessiva e legata al cromosoma X e ha una notevole variabilità di presentazione e di gravità: il termine CMT include infatti diverse sindromi di cui la più frequente è la IA, quella di G. appunto, mentre di molte altre si conosce ben poco:

- CMT1A (forma più frequente, autosomica dominante, ovvero con il 50% di probabilità di trasmissione alla prole, legata a una duplicazione del gene PMP22, che codifica per la proteina mielinica periferica, sul cromosoma 17)

- CMT1B (gene alterato MPZ a livello del cromosoma 1q22)
- HNPP (o neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione, con delezione del gene PMP22)
- Dejenne-Sottas o CMT3 (forme demielinizanti a esordio precoce con alterazioni geniche simili a CMT1A e 1B)
- CMT2 (forma assonale con locus ABCDE)
- CMT4
- CMTX

Il quadro clinico, molto eterogeneo, è alla base della diagnosi e si può comporre di:

- **Deformità scheletriche:** delle mani (ad artiglio, a martello, per interessamento dei muscoli flessori), degli arti inferiori (gambe sottili, a cicogna, soprattutto per interessamento del muscolo peroneale e tibiale con coinvolgimento dei tendini, soprattutto il tendine d'Achille; piede cavo o arcuato, equino supinato varo, piede ptosico con callosità e ulcerazioni, con dolore e deambulazione sulle punte, steppage, frequenti cadute e distorsioni); coinvolgimento del rachide (cifoscoliosi, lordosi, con aspetto incurvato della figura).

- **Debolezza nei movimenti** fini soprattutto delle mani (difficoltà nel vestirsi, soprattutto abbottonarsi, nella prensione di piccoli oggetti, nel mangiare....) e nei movimenti forti; legnosità, rigidità, scattosità, facile affaticamento, ritardo nello sviluppo motorio, tremori.

- **ROT** assenti ai 4 arti, talvolta ridotti, raramente aumentati.

- **Deficit sensitivi:** tattile, termico, dolorifico con distribuzione a guanto, a calza.

- **Deficit di equilibrio** (sbandamenti, oscillazioni, difficoltà nel sentire il proprio corpo nello spazio o di non sentire il terreno sotto i piedi).

- **Parestesie e raffreddamento arti** (episodici, con formicolio e crampi soprattutto al mattino).

Altri sintomi e segni sono più rari: inabilità motoria totale e paralisi, riduzione dell'udito, coinvolgimento dei nervi cranici, compromissione respiratoria, glaucoma, atrofia ottica.

La storia familiare è di grande aiuto. Accanto a questo si possono effettuare: un EMG di tutti e 4 gli arti, la biopsia muscolare nei casi più gravi, l'esame del liquor e l'analisi genetica per la diagnosi definitiva e differenziale con altre neuropatie, soprattutto infiammatorie (sclerosi multipla, patologie midollari, sindromi cerebrali e cerebellari, problemi psicologici).

La terapia è palliativa, in assenza di qualsiasi presidio farmacologico: una fisioterapia mirata, uno stile di vita adeguato, una particolare attenzione ai farmaci che si assumono e la chirurgia nei casi più gravi possono rallentare la progressione naturale della malattia. È in fase di sperimentazione l'uso dell'acido ascorbico nella CMT di tipo I.

L'impatto psicologico è notevole: il QI è nella norma, il rendimento scolastico è buono o quanto meno soggettivo, non ci sono facies caratteristiche, ma il malato prende coscienza immediatamente del problema che lo affligge: può vivere isolato, può sentirsi solo, pieno di paure e di vergogna. Inventava scuse perché non vuole far vedere i suoi piedi in piscina, perché non riesce a correre, a ballare, a gestire il proprio corpo. Ha paura della luce che illumina il suo corpo deformato, non si sente come gli altri. Si sente incapace di accudire un bambino, di accarezzare e di fare ciò che desidera.

"La CMT è come un'ombra che impercettibile non si nota, si nasconde ma non ti lascia mai, ti accompagna sempre..."  
*Valentina, 23 anni, affetta da CMT*