

**PREVENIRE IL DIABETE CON DIETA SENZA GLUTINE ANCHE NEI NON CELIACI? RISULTATI PRELIMINARI**

A. Tommasini, E. Neri, E. Zamuner, G. Torre, T. Not, A. Ventura; Clinica Pediatrica, Università di Trieste e IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

**Summary**

*Anti-pancreas antibodies (ICA, GAD, IAA) identify high-risk relatives of diabetics subject. On the other hand, foods and infections have been considered environmental factors relevant to the risk of IDD. Moreover, in coeliac patients anti-islet positive, gluten-free diet reverse that condition.*

*We investigated the histology of gut mucosa in 8 anti-islet positive, EMA negative, anti-tTG negative, IDDM relatives and the effect of a gluten free diet on the intestinal histology and on the anti-islet antibodies.*

*In 5 patients mucosal lesions of coeliac type (Marsh 3 to 3c degree) have been found. In 3 of 5 who maintained a gluten-free diet for a year, mucosal lesions and anti-islet antibodies cleared. That suggest a non-specific adjuvant effect of gliadine on the intestinal lesions and on the anti-insula autoimmunity, also non-coeliac patients.*

**Premesse e scopo della ricerca** - Gli anticorpi anti-pancreas permettono di identificare, tra i parenti dei diabeti, i soggetti a rischio di sviluppare essi stessi il diabete. Nei soggetti celiaci, la durata dell'esposizione al glutine è un fattore di rischio per la comparsa di patologia autoimmune e specificamente di diabete. Nei soggetti celiaci non diabetici ma con anticorpi anti-pancreas, la dieta senza glutine fa regredire la presenza di questi anticorpi. D'altronde, anche nei diabetici non celiaci si dimostra all'esordio un aumento della permeabilità intestinale che suggerisce comunque una patogenesi legata ad alimenti, tra i quali il glutine è un candidato possibile.

Si è voluto valutare l'effetto della dieta senza glutine sull'istologia intestinale e sugli anticorpi anti-pancreas in familiari di diabetici;

anticorpi EMA negativi, anti-tTG negativi e presenza di anticorpi anti-pancreas nel siero.

**Materiale e metodi** - Sono stati arruolati soggetti, di età media 28 anni, parenti di primo grado di un diabetico, con positività ripetuta per anticorpi correlati al diabete (ICA, IAA, GAD) e con negatività per gli anticorpi EMA e anti-tTG.

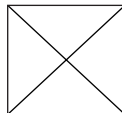
Tutti hanno accettato la biopsia intestinale e tutti, eccetto uno, hanno accettato una dieta di prova senza glutine per 1 anno.

**Risultati** - Cinque soggetti su 8 hanno mostrato alterazioni della mucosa intestinale indistinguibili da quelle della celiachia (grado da 3 a 3 c secondo Marsh).

Quattro soggetti hanno completato l'anno di dieta. Due di questi sono DQ2 positivi.

In questi 2 e in un terzo soggetto DQ2-negativo, a partire dal 6° mese di dieta sono scomparsi gli anticorpi anti-pancreas, e si è quasi normalizzata la mucosa intestinale, fino al grado 1 di Marsh.

**Conclusioni** - È possibile che i due soggetti DQ2 positivi fossero veri celiaci, anche se in nessun modo diagnosticabili come tali su base sierologica; è molto difficile che lo sia il terzo soggetto che ha risposto positivamente alla dieta. Si tratterebbe di una celiachia sieronegativa, sinora non nota. L'ipotesi che l'enteropatia (da glutine o meno) sia una condizione comune a tutti i soggetti diabetici si presenta come molto consistente. Circa l'associazione tra questa lesione, presente anche in soggetti DQ2 negativi, la gliadina e l'autoimmunità, l'ipotesi più semplice è che in questi soggetti, non etichettabili come celiaci, la gliadina eserciti comunque un ruolo di adiuvante immunologico, capace di causare una flogosi mucosale, di attivarvi un processo autoimmune responsabile di lesioni di tipo celiaco, o quanto meno un processo infiammatorio, impedendo la funzione mucosale di tolleranza, in modo simile a quanto avviene per alcune tossine batteriche (la tossina colerica CTA e la tossina termolabile di *Escherichia coli*) e faciliti secondariamente anche il processo auto-aggressivo diretto verso il pancreas.



**SINDROME DI DUBOWITZ CON REFLUSSO VESCICO-URETERALE E AGENESIA RENALE. CONFRONTO CON LE SINDROMI DA INSTABILITÀ CROMOSOMICA**

A. Borrelli, R. Festa  
 UO di Pediatria, Azienda Ospedaliera Moscati, Avellino

**Summary**

*Description of a Dubowitz' syndrome case (shortness of stature, microcephaly, superactivity, slight mental retardation, peculiar facies, thin hair, lid drop) associated with renal agenesis and vesicoureteral reflux. The case is compared to other genetic syndromes, especially with the Bloom's syndrome and the Nijmegen's syndrome. All of them are characterised, like the Louis-Bar's syndrome and the Fanconi's syndrome, by chromosome fragility.*

**Il caso** - Arriva alla nostra osservazione, per diarrea protratta, all'età di 7 anni, una bambina con una sindrome dismorfica, caratterizzata da bassa statura (116 cm = 5° centile) e basso peso (22 kg = 10° centile), microcefalia (circonferenza cranica 46,5 cm),

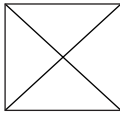
ritardo psicomotorio lieve, con iperattività, eczema agli arti, capelli radi. L'esame dimorfologico dimostra: fronte sfuggente, ptosi palpebrale sinistra, mento appuntito, mandibola ipoplasica, impianto basso delle orecchie. Esami generali negativi. L'insieme viene inquadrato come sindrome di Dubowitz. La bambina, in precedenza, era già stata visitata per convulsioni febbrili, all'età di un anno, e poi, a 6 anni, per infezione urinaria. Allora, accanto ai segni del ritardo mentale, dell'iperattività, dell'eczema e della microcefalia, che avevano suggerito una patologia sindromica, era stata constatata una agenesia del rene destro e un reflusso di III grado a sinistra (ecografia, scintigrafia, cistouretrografia minzionale).

**Il problema** - La sindrome di Dubowitz, a cui crediamo di poter attribuire il nostro caso per l'aspetto fisiognomico, la statura, la microcefalia, l'iperattività, l'eczema, i capelli, la diarrea, è una condizione autosomica recessiva, da gene non identificato, descritta nel 1965, caratterizzata da basso peso e bassa statura pre e post-natale, microcefalia (sono descritti casi con craniostenosi),

ritardo psicomotorio (*NB*: nella metà dei casi, l'intelligenza è normale), problemi comportamentali, eczema, facies inusuale e distintiva, diarrea. Inoltre, sono stati descritti, sia pure in casi isolati, facilità alla rottura cromosomica, neutropenia, anemia aplastica, propensione alle malignità, difetto di IgG e IgA con IgM elevate.

**Il contributo** - La *sindrome di Dubowitz* è stata descritta nel '65; nel 1996, Tsukahara e Opitz ne hanno raccolto 141 casi della letteratura. Tra tutti questi non ve n'è nessuno con malformazioni del rene e del tratto urinario, invece presenti nel nostro caso. Questa particolarità avvicina la *sindrome di Dubowitz* alla *sindrome di Nijmegen*, caratterizzata da bassa statura pre e post-natale, microcefalia (sono descritte varianti con franca craniostenosi), intelligenza da normale a ridotta, iperattività, micrognazia, fronte sfuggente, ma anche, frequentemente, da idronefrosi, emopatie, ipogammaglobulinemia, propensione alle malignità; e, in più, da una tipica instabilità cromosomica con riarrangiamenti multipli.

La *sindrome di Bloom* è egualmente caratterizzata da instabilità cromosomica, e clinicamente da bassa statura armonica pre e post-natale, teleangectasie, cute ipo- o iper-pigmentata, immunodeficienza, disgammaglobulinemia, propensione alle malignità. È l'unica delle tre sindromi in questione ben definita geneticamente. Il gene BLM è mappato nella regione 15q26, e codifica per una proteina BLM, della famiglia delle elicasi, implicate nel riarrangiamento cromosomico. Si tratta certamente di errori genetici diversi, di cui solo uno, quello della *sindrome di Bloom*, è stato individuato con certezza, che però hanno in comune tra di loro (e anche con la *sindrome di Fanconi* e con la *atassia-teleangectasia*) una fragilità cromosomica più o meno importante, e più o meno caratteristica, con possibilità di riarrangiamenti diversi. Questa somiglianza, pur legata quasi certamente, anzi certamente, a difetti molecolari differenti, può spiegare la larghissima gamma di espressività di tutte e tre le sindromi, alcune somiglianze fenotipiche tra di loro, e il rischio, comune a tutte, di immunodeficit, di emopatia e di malignità.



**EMIPARESI IN DUE TEMPI DA MIXOMA ATRIALE**  
V. Fortunato, B. Cassano, G. Inchingolo, A. Cannone,  
A. Grecomiani, G. Barracchia, FP. Carmone  
UO di Pediatria, Azienda Ospedaliera Castel del Monte,  
Presidio Ospedaliero I, Bonomo, Andria

### Summary

*Description of a case of hemiparetic syndrome due to embolism, which followed an atrial septum myxoma in a child aged 34 months. Overview of neurovascular accident causes in children.*

**Il caso** - Rosa F, 34 mesi, viene ricoverata per crisi sincopale, a seguito di uno spavento (incontro con un cane randagio): una crisi di pochi secondi, seguita da astenia transitoria dell'emisoma destro, difficoltà alla deambulazione, irrequietezza, forse cefalea. Familiarità negativa per emicrania e per accidenti cardiovascolari. Esame clinico, esame neurologico dei riflessi, pressione arteriosa, fundus, esami di routine, colesterolemia e trigliceridemia nella norma; TC dell'encefalo, negativa.

Nel giro di 48 ore il disturbo della motricità scompare, ma in quarta giornata compare una franca emiparesi destra.

Una RMN mostra vasta area di alterato segnale fronto-parieto-insulare sinistro, interessante la corteccia e la regione sottocorticale, fino alla regione ganglio-basale, con interessamento della regione capsulo-lenticolare e del nucleo striato. L'immagine viene interpretata come espressione di edema su base ischemica. Il completamento angiografico evidenzia assenza di segnale di flusso ai rami arteriosi dell'area interessata (aspetto a candelabro), con validità del flusso a livello dell'arteria silviana, dei sistemi carotideo e basilare, rami di divisione e poligono di Willis.

**Il problema** - Ci troviamo, con ogni evidenza, di fronte a una

patologia vascolare, assai rara in questa età. La differenza tra TC e RMN è dovuta, oltre che alla diversità temporale, anche alla metodologia. Si tratta comunque di riconoscerne la causa e di trattare. L'evoluzione in due tempi, e la cefalea, potevano indicare un vasospasmo, quale si può osservare eccezionalmente nell'emicrania (manca la familiarità) o nella "emiplegia alternante dell'infanzia", una variante emicranica a prognosi sfavorevole. Una vasculite (più facilmente lupica, ma anche da m. di Kawasaki, da porpora anafilattoide) o una trombosi (falcemia, moyamoya, omocistinuria, anomalie lipidemiche familiari) vanno comunque prese in considerazione.

Ma la prima causa da considerare, e la più facile da escludere, è quella embolica, a partenza cardiaca. Mentre la visita cardiologica e l'ECG erano nella norma, l'ecocardiografia documentava la presenza in atrio sinistro di una massa con echi discretamente omogenei, con ampi movimenti sisto-distolici, riferibile probabilmente a mixoma impiantato sul setto interatriale.

La piccola veniva prontamente trasferita nel reparto di chirurgia pediatrica dell'Ospedale "Giovanni XXIII" di Bari e felicemente operata.

**Il contributo** - C'è un duplice interesse: la rarità del caso e l'evoluzione in due tempi (embolo + spasmo?). Il mixoma è una neoplasia connettivale che ricalca la struttura mucoide del cordone ombelicale. Interessa prevalentemente il cuore, le aponeurosi e il tessuto sottocutaneo, più raramente l'osso, l'apparato urogenitale, il retroperitoneo. Colpisce prevalentemente l'età media, ed è raro nella prima infanzia.

L'esordio tromboembolico costringe a una diagnosi differenziale con cause comunque improbabili. L'ipotesi (materna) che lo spavento (da catecolammine) sia stato alla base della occlusione vascolare embolica non appare peregrina.

### Sommario on line

#### Appunti di terapia (a cura di G. Bartolozzi)

• Efficacia dello Zanamivir nei bambini da 5 a 12 anni • Lo Zanamivir nella prevenzione dell'influenza nelle famiglie • Effetti degli antiepilettici sulla crescita intrauterina

#### Il punto su... (a cura di G. Bartolozzi)

• Il sistema immunitario. Seconda parte: l'immunità acquisita

#### Pediatria per l'ospedale

• Indigestione di sostanze tossiche nei bambini

#### Avanzi (a cura di G. Bartolozzi)

• Reazioni anafilattiche bifasiche • Mastoidite da pneumococco • Esposizione precoce agli allergeni domestici e asma nel bambino • Nella presentazione di natiche è meglio il taglio cesareo • L'infezione del cordone ombelicale (funisite) nella sifilide congenita