

Manifestazioni cliniche e biomarkers genetici in tre pazienti con ciguatera cronica

D. Lonati¹, M. Martinetti², M. Buonocore³, A. Gatti³, A. Pasi², A. Giampreti¹, V.M. Petrolini¹, C.A. Locatelli¹

¹Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Unità di Tossicologia, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Pavia

²Laboratorio di Immunogenetica, Immunoematologia e Centro Trasfusionale, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

³Unità di Neurofisiologia Clinica e di Biopsia Cutanea Neurodiagnostica, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Pavia

La ciguatera, conseguente all'ingestione di tossine prodotte da dinoflagellati, è caratterizzata prevalentemente dalla comparsa di sintomatologia gastroenterica e neurologica. Alcuni pazienti possono manifestare persistenza della sintomatologia o riacutizzazione della stessa anche a distanza di settimane/mesi dall'evento acuto (ciguatera cronica). La durata, le caratteristiche e l'intensità della sintomatologia della ciguatera cronica possono variare; secondo alcuni autori la cronicizzazione della intossicazione potrebbe riguardare fino al 5% dei pazienti. Le cause o i fattori predisponenti la cronicizzazione non sono noti. Dati sperimentali hanno evidenziato come l'esposizione a neurotossine marine possa determinare una risposta neuroprotettiva e anti-infiammatoria tessutale mediata dall'attivazione di specifici geni (1). Abbiamo studiato 3 casi che hanno manifestato cronicizzazione dell'intossicazione valutandone le caratteristiche cliniche (tipologia di sintomi, intensità e durata), eventuali alterazioni neuropatologiche e predisposizione genetica (profilo molecolare HLA). Un quarto paziente, che ha presentato solo manifestazioni acute, è stato considerato come controllo.

Materiali e metodi. Per ogni paziente è stata compilata una scheda di raccolta dati *ad hoc*. Le alterazioni della sensibilità sono state valutate con thermal-quantitative sensory tests (t-QST) ed è stata proposta l'esecuzione della biopsia cutanea neuro-diagnostica per lo studio delle piccole fibre. La tipizzazione per HLA di classe I e II è stata eseguita con tecnica PCR-SSP.

Risultati. Sono stati studiati 3 pazienti adulti di origine caucasica. Caso 1: allucinazioni, parestesie/disestesie a sella, mialgia, astenia e prurito per 8 anni (durata 4-5 mesi/anno, primo episodio 8 mesi dopo la fase acuta); t-QST alterato e neuropatia delle piccole fibre alla biopsia neurodiagnostica. Caso 2: prurito, parestesie/disestesie alla variazione della temperatura, astenia, mialgia e cefalea presente a 2 mesi dall'intossicazione acuta; t-QST normale e minima riduzione della densità delle piccole fibre alla biopsia. Caso 3: parestesie alle mani per 1 anno (insorte dopo un mese dalla risoluzione della fase acuta); t-QST alterato, biopsia cutanea non eseguita. Tutti i pazienti hanno presentato 2 tipi di HLA di classe I con ligandi per i recettori inibitori delle cellule natural killer (KIR3DL1) (38,21% nei controlli standardizzati per etnia) e l'aplotipo HLA-DRB1*11,DQB1*03 (25,8% nei controlli); 2 pazienti hanno presentato lo stesso aplotipo HLA-B49 (0,8% nei controlli) e 2 pazienti l'allele HLA-DRB1*04 (7,75% nei controlli). Il profilo HLA del caso controllo è risultato essere completamente differente.

Conclusioni: I dati di questi casi sono coerenti con i risultati riportati nell'unica pubblicazione scientifica che riporta una possibile predisposizione allo sviluppo di patologie croniche coinvolgenti la risposta immunitaria per gli aplotipi HLA-DRB1*11 e DRB1*04 (2). Anche l'interazione fra i sistemi HLA e KIR, con conseguente inibizione della risposta immunitaria innata, potrebbe avere un ruolo nella cronicizzazione. In uno dei pazienti (caso 1) che presentano cronicizzazione della patologia, inoltre, è stata documentata anche una neuropatia delle piccole fibre. Due pazienti (caso 1 e 2) hanno riferito miglioramento della sintomatologia neurologica dopo trattamento con mannitolo: tuttavia l'efficacia di tale trattamento rimane da valutare in ogni singolo caso.

Bibliografia:

1. Ryan JC, Morey JS, Bottein MY, et al. Gene expression profiling in brain of mice exposed to the marine neurotoxin ciguatoxin reveals an acute anti-inflammatory, neuroprotective response. *BMC Neurosci*, 2010;26;11:107;
2. Shoemaker RC, House D, Ryan JC. Defining the neurotoxin derived illness chronic ciguatera using markers of chronic systemic inflammatory disturbances: a case/control study. *Neurotoxicol Teratol*. 2010;32(6):633-9.