



Michela Saracco (foto)
Giuseppe Rovere
Raffaella Marrocco
Giulio Maccauro

Istituto di Clinica Ortopedica, Università
Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione
Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS,
Roma

Indirizzo per la corrispondenza:

Michela Saracco

Università Cattolica del Sacro Cuore
largo F. Vito, 1
00168 Roma

E-mail: michelasaracco@gmail.com

Malattia di Caffey-Silverman: un caso clinico di ricorrenza familiare e review della letteratura

Caffey-Silverman disease: case report of a familiar form and review of the literature

Riassunto

La malattia di Caffey-Silverman è idiopatica, autolimitante con esordio nella prima infanzia. È caratterizzata dalla triade irritabilità, ispessimento della corticale ossea e tumefazione dei tessuti molli. In alcuni casi la malattia può essere causata da una mutazione genica. Deve essere distinta da altre affezioni quali fratture, infezione dell'osso, ipervitaminosi A, scorbuto, neoplasie ossee e maltrattamento. Una lattante di 6 mesi giungeva alla nostra attenzione presentando dolore persistente agli arti inferiori, pianto e irritabilità. I genitori non riferivano traumi o malattie. La paziente presentava gonfiore diffuso e rigidità degli arti inferiori. Le analisi di laboratorio hanno mostrato un aumento di velocità di eritrosedimentazione, proteina C-reattiva, globuli bianchi e conta piastrinica. Mentre, l'esame radiografico mostrava ispessimento della corticale ossea della tibia e del perone sinistro. Sette giorni dopo, la paziente continuava a lamentare dolore e gonfiore diffuso di entrambi gli arti superiori e rigidità persistente dell'arto inferiore destro. L'esclusione di altre patologie ha condotto alla corretta diagnosi. Una accurata anamnesi familiare ha evidenziato la ricorrenza della presentazione clinica in diversi componenti della famiglia. È stato somministrato un trattamento sintomatico, che ha portato progressivamente a guarigione. È importante identificare precocemente questa rara malattia, poiché necessita solo di osservazione e di semplici trattamenti medici.

Parole chiave: Caffey-Silverman, ricorrenza familiare, iperostosi corticale

Summary

Caffey-Silverman disease is considered a rare self-limiting idiopathic affection of early infancy. This disease is characterized by a triad of irritability, bone cortical thickening and soft-tissue swelling. Sometimes this disease can be caused by a gene mutation. Caffey-Silverman disease must be carefully differentiated from fractures, bone infections, hypervitaminosis A, scurvy, bone neoplasia and child abuse. A 6-month-old girl was admitted to our department complaining of persistent lower limb pain with excessive crying and irritability. Parents declared no traumas or previous disease. She presented diffuse swelling and stiffness of the lower limb. A blood sample showed an increase of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, White Blood Cell and Platelet count. Radiographic evaluation showed cortical hyperostosis of the left tibia and fibula. 7-days after the first clinical evaluation, the patient complained pain and diffuse swelling of both upper limbs and persistent stiffness of the right hip and knee. An exclusion analysis led to the diagnosis of Caffey-Silverman disease. A depth familiar anamnesis showed the recurrence of a similar clinical and radiological presentation in other elements of the same family. Only symptomatic treatment was administered, showing progressive healing. It's important to early identify this rare disease and to avoid unnecessary invasive investigations and treatments.

Key words: Caffey-Silverman, familiar recurrence, cortical hyperostosis

Introduzione

La malattia di Caffey-Silverman, o iperostosi corticale infantile, è una patologia autolimitante benigna. È caratterizzata da irritabilità, febbre, tumefazione dei tessuti molli ed ispessimento della corticale ossea delle ossa lunghe. Fu descritta da Caffey e Silverman nel 1945¹. L'esatta eziologia di questa patologia è ancora sconosciuta. Nella maggior parte dei casi è sporadica, ma sono stati descritti alcuni casi familiari. La forma genetica più frequente è caratterizzata da una mutazione nel gene COL1A1². Non esiste alcuna predilezione di sesso o razza. L'incidenza della malattia è di 3/1000³. Ne sono state descritte due forme: una forma infantile e una forma più grave con esordio prenatale⁴. La forma classica ha esordio nei primi sei mesi di vita. Le manifestazioni includono: irritabilità e tumefazione dei tessuti, ispessimento corticale e febbre. La tumefazione dei tessuti molli è dolorosa e ha una consistenza duro-elastica senza segni di flogosi acuta. La mandibola è il sito più frequentemente coinvolto seguito da scapola, clavicola, costole e ossa lunghe. In letteratura sono stati anche riportati casi isolati di paralisi del nervo facciale e paralisi di Erb. Il dolore è il sintomo più importante, può essere grave e provocare pseudo-paralisi⁵. Descriviamo un caso di malattia di Caffey-Silverman familiare.

Caso clinico

Una lattante di sei mesi, nata a termine in assenza di complicanze peri-partum, è giunta alla nostra osservazione per ipomobilità agli arti inferiori, pianto ed irritabilità. I genitori riferivano la comparsa dei sintomi da una settimana in assenza di traumi recenti. La bambina si presentava irritabile, febbrile (38°C) e con gonfiore diffuso e rigidità dell'arto inferiore sinistro. Il trofismo cutaneo appariva normale (Fig. 1). La valutazione radiografica ha evidenziato iperostosi corticale della tibia e del perone sinistro (Fig. 2). L'analisi ematochimica ha evidenziato un aumento di VES (100 mm/h), PCR (85



Figura 1. Lattante di 6 mesi affetta da febbrecola, edema diffuso e rigidità degli arti inferiori. È importante notare come la cute degli arti inferiori appaia rosea e priva di segni patognomici della patologia.



Figura 2. Esame radiografico che mostra segni di iperostosi a carico della tibia e del perone sinistri con segni di reazione periostale.

mg/L), dei globuli bianchi (20x10⁹/L) e della conta piastrinica (900x10⁹/L). Dopo aver ipotizzato uno stato infiammatorio, la bambina è stata trattata con paracetamolo 400 mg/die per sette giorni. Una settimana dopo la piccola paziente presentava l'interessamento di entrambi gli arti superiori e inferiori, e dolore e gonfiore della regione mandibolare. È stata eseguita una nuova indagine radiografica, che mostrava la formazione di matrice ossea sub-periostale lamellare e densa della mandibola e un coinvolgimento multi-distrettuale. Le alterazioni morfologiche riguardavano solo le diafisi delle ossa lunghe mentre venivano risparmiate la metafisi e l'epifisi (Fig. 3). È stata condotta, pertanto, una valutazione per diagnosi differenziale con Infezioni ossee e neoplasie. Si è proceduto, inoltre, ad escludere lo scorbuto, malattia che di solito non si manifesta nella prima infanzia. L'ipervitaminosi A è stata esclusa in quanto non vi era stata eccessiva assunzione di nessun tipo di preparato vitaminico. L'ipotesi di maltrattamento è stata considerata ma ritenuta improbabile perché non si evincevano segni evidenti di percosse o traumi. Pur essendo una patologia relativamente rara, è stata quindi fatta diagnosi di malattia di Caffey-Silverman. La



Figura 3. Nel sospetto di Malattia di Caffey-Silverman e per escludere un coinvolgimento multi-distrettuale, è stato eseguito un esame radiografico aggiuntivo che ha confermato l'interessamento di diverse ossa lunghe, come radio, femore e tibia bilateralmente.

bambina ha continuato ad essere trattata con terapia sintomatica. L'anamnesi familiare ha rivelato la ricorrenza di un simile quadro in quattro elementi della stessa famiglia (Fig. 4). La guarigione della paziente è stata lenta e progressiva. La valutazione radiografica eseguita 3 anni dopo ha mostrato una risoluzione completa dell'iperostosi ed una crescita ossea compatibile con l'età (Fig. 5).

Discussione

La malattia di Caffey-Silverman è una patologia idiopatica benigna autolimitante che interessa la prima infanzia. Questa condizione può a volte interessare più membri della stessa famiglia. La ricorrenza familiare suggerisce la presenza di un difetto ereditario delle arteriole periostali che spiegherebbe l'insorgere della problematica². Sono state inoltre individuate cause batteriche, virali, metaboli-

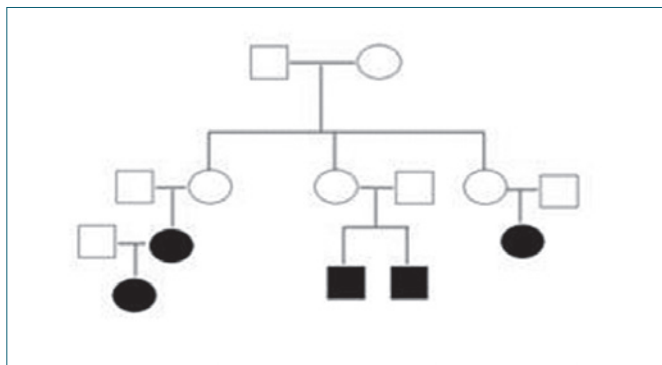


Figura 4. L'albero genealogico ha permesso di individuare una trasmissione autosomica dominante nella famiglia di appartenenza della paziente.



Figura 5. Controllo radiografico a 3 anni dalla risoluzione dei sintomi che evidenzia risoluzione completa della iperostosi senza sequele significative e crescita ossea compatibile con l'età anagrafica.

che, immunologiche che possono favorirne l'insorgenza, ma la vera eziologia rimane sconosciuta⁶. Una sindrome simile è stata osservata in pazienti in terapia con prostaglandine⁷. Alcuni autori hanno ipotizzato anche una base allergica, avallata della risposta della malattia ai corticosteroidi e della diminuzione dell'entità dei sintomi in seguito a cambiamenti nella dieta⁸. I bambini affetti mostrano di solito un'irritabilità improvvisa e dolore senza anamnesi traumatica, associata a tumefazione dei tessuti molli. A volte, essa può esordire in modo atipico con rigidità articolare o pseudo-paralisi dell'arto affetto. La mandibola è il sito più comunemente interessato. Khanduri et al. hanno, tuttavia, riportato un caso della malattia di Caffey senza coinvolgimento della mandibola⁹. Altri siti frequenti di coinvolgimento sono radio, ulna, femore, tibia, clavicola e scapola. Il coinvolgimento del perone, ileo e ossa del metatarso è occasionale. Vertebre e falangi non sono invece mai colpite¹⁰. La presentazione clinica e radiografica è spesso bilaterale e asimmetrica. L'iperostosi corticale è evidente all'esame radiografico nelle aree sottostanti l'edema dei tessuti molli. Nelle ossa lunghe, l'iperostosi è limitata alla diafisi. Sono necessari mesi, a volte anni, per ottenere una risoluzione radiografica completa, senza compromissione della fisiologica crescita del segmento scheletrico colpito. Nonostante l'andamento benigno ed indolente, sono stati documentati possibili esiti come la discrepanza nella lunghezza degli arti inferiori, la sinostosi tra ulna e radio, tibia e perone o costole, l'asimmetria facciale, il versamento pleurico, la paralisi diaframmatica, l'esoftalmo e la paralisi di Erb⁵. La diagnosi differenziale comprende fratture, infezioni ossee, ipervitaminosi A, scorbuto, sifilide, neoplasia ossea. Non è indicato alcun trattamento specifico per questa patologia, in quanto auto-limitante. Sono necessari riconoscimento precoce, osservazione e

trattamento sintomatico. Il riconoscimento precoce è possibile quando la malattia è nota al personale sanitario ed è essenziale per evitare l'*over-treatment*. Inoltre, come già detto, potrebbero esserci forme ricorrenti o familiari. Uno screening genetico potrebbe essere raccomandato non solo per confermare la diagnosi della malattia di Caffey, specialmente in caso di recidiva^{11 12}. L'apparente legame tra questa malattia e l'osteogenesi imperfetta trova molti punti di somiglianza nella forma prenatale. L'inizio prenatale è infatti grave e caratterizzato da un ampio coinvolgimento osseo con angolazione ed anomalo sviluppo delle ossa lunghe, nonché polidramnios ed idrope fetale. D'altra parte, la sclera blu, la fragilità cutanea e la totale assenza di fratture differenziano la malattia di Caffey dall'osteogenesi imperfetta¹³, pur in presenza di una relazione genetica tra le due. In particolare, la forma familiare della malattia di Caffey è autosomica dominante con penetranza variabile ed è associata a una mutazione del gene COL1A1 sul cromosoma 17q21. Questa mutazione provoca una sostituzione arginina-cisteina nella catena alfa-1 del collagene di tipo 1, importante per la mineralizzazione ossea e per la produzione di matrice ossea¹⁴. Questo spiegherebbe una ridotta stabilità termica del collagene o alterazioni nella formazione delle pareti delle arterie periostali. Alcuni bambini affetti dalla malattia di Caffey-Silverman presentano caratteristiche osservate nella malattia di Ehlers-Danlos come l'eccessiva lassità cutanea, l'iper-lassità articolare e le ernie inguinali¹⁵. La malattia di Caffey-Silverman è raramente causa di complicazioni o sequele; se presenti gravi deformità sono necessari trattamenti chirurgici correttivi. Il trattamento si basa sull'osservazione, sul riposo, sui farmaci sintomatici, per cui è fondamentale una corretta diagnosi, anche alla luce di possibili risvolti medico legali^{16 17}.

Bibliografia

- Caffey J, Silverman W. *Infantile cortical hyperostosis, preliminary report of a new syndrome*. Am J Roentgenol Rad Therapy 1945;54:1-16.
- Szwed A, Kolban M, Romanowska H, et al. *Familial occurrence of Caffey-Silverman syndrome*. Ortop Traumatol Rehabil 2012;14:75-83. <https://doi.org/10.5604/15093492.976906>
- Hall C. *Caffey disease*. Orphanet encyclopedia, Feb 2005. <http://www.orpha.net> accessed on April 3rd 2009.
- Schweiger S, Chaoui R, Tennstedt C, et al. *Antenatal onset of cortical hyperostosis (Caffey disease): case report and review*. Am J Med Genet A 2003;120A:547-52. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20062>
- Holtzman D. *Infantile cortical hyperostosis of the scapula presenting as an ipsilateral Erb's palsy*. J Pediatr 1972;81:785-8. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(72\)80104-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(72)80104-5)
- Glorieux FH. *Caffey disease: an unlikely collagenopathy*. J Clin Invest 2005;11:1142-4. <https://doi.org/10.1172/JCI25148>
- Ueda K, Saito A, Nakano H, Aoshima M, Yokota M, Muraoka R, et al. *Cortical hyperostosis following long-term administration of prostaglandin E in infants with cyanotic congenital heart disease*. J Pediatr 1980; 97:834. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80282-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80282-4)
- Bowman JG, Piston RE, Meeks EA. *Further observations on the aetiology of infantile cortical hyperostosis*. Ann Allergy 1961;19:1154. PMID: 13872098.
- Khanduri S, Katyal G, Goyal A, et al. *Disease sans mandibular and clavicular involvement: a rare case report*. Cureus. 2017 Apr 16;9(4): e1170. <https://doi.org/10.7759/cureus.1170>
- Harris VI, Ramilo J. *Caffey's disease: A case originating in the first metatarsal bone and review of a 12 years' experience*. Am J Roentgenol 1978;130:335-337. <https://doi.org/10.2214/ajr.130.2.335>
- Thometz JG, Di Raimondo CA. *A case of recurrent Caffey's disease treated with naproxen*. Clin Orthop 1996;323:304-9. <https://doi.org/10.1097/00003086-199602000-00043>
- Pinheiro PC, Aymore IL, Amoedo AR, et al. *Infantile Cortical hyperostosis: report of a case with observations on clinical manifestations, radiology, and pathology with a late follow-up of eight years*. Case Rep Pediatr. 2016;2016:2073854. <https://doi.org/10.1155/2016/2073854>
- Kutty N, Thomas D, George L, et al. *Caffey Disease or infantile cortical hyperostosis: a case report*. Oman Med J 2010;25:134-6. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.36>
- Caffey Disease a type 1 Collagenopathy, Current GGH – Volume 24- No 1. September 2005. www.GGHjournal.com. Accessed on 05.04.2009.
- Fernández MA, Gebara E. *Neonatal cortical hyperostosis. A side effect of prolonged prostaglandin E1 infusion*. Arch Argent Pediatr 2011;109:154-9. <https://doi.org/10.1590/S0325-00752011000200011>
- Lo HP, Lau HY, Li CH, So KT. *Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a possible misdiagnosis as physical abuse*. Hong Kong Med J 2010;16:397-9. PMID: 20890006.
- Nayak C, Samal BP. *Infantile cortical hyperostosis, masquerading as osteomyelitis: a rare case report with three year follow up and review of the literature*. Int J Contemp Pediatr 2015; 2:249-53. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20150538>

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.