

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Dolori addominali ricorrenti da invaginazione intermittente.

Martina Mainetti, Silvia Bevilacqua, Marta Vestri,
Alessandra Montemaggi, Claudia Fancelli, Manuela Prato,
Paolo Lionetti

*Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Ospedale Meyer,
Firenze*

Indirizzo per corrispondenza: paolo.lionetti@unifi.it

Abstract

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a rare, though well-described, hereditary disorder characterized by mucocutaneous pigmentation and hamartomatous polyps that typically presents in the second decade of life. The authors present a case of a 13 year-old girl who presented with a 4-month story of abdominal pain, located in the periumbilical region, initially without associated symptoms and then followed by nausea and vomiting. Ultrasound scan and, then, exploratory laparotomy revealed small-bowel intussusceptions due to the presence of two jejunal polyps: resections and anastomosis of the involved segment was done. Histopathology revealed the presence of hamartomas and hyperpigmentation on her lips were discovered: the young patient was diagnosed with Peutz-Jeghers Syndrome. The diagnosis was confirmed by the presence of a mutation of STK11 (LKB1) gene.

RECURRENT ABDOMINAL PAIN DUE TO INTERMITTENT INTUSSUSCEPTION.**A CASE OF PEUTZ-JEGHERS SYNDROME IN A 13-YEAR-OLD GIRL****Key words**

recurrent abdominal pain, Peutz-Jeghers Syndrome, small-bowel intussusceptions, intestinal polyposis

SUMMARY**CASO CLINICO**

Descriviamo il caso di una bambina che viene portata dal pediatra all'età di 13 anni per una storia di **dolori addominali periombelicali ricorrenti** iniziata tre mesi prima. Dall'anamnesi familiare emerge una storia di poliposi intestinale (nonno paterno) e di carcinoma colico (nonno materno). Gli episodi di addominalgia riferiti dalla bambina sono spesso mattutini, a risoluzione spontanea e non associati ad altra sintomatologia. Le condizioni cliniche della bambina sono buone, la crescita nella norma, l'esame obiettivo negativo. Il

pediatra prescrive degli esami ematochimici di routine, compresa la sierologia per celiachia, risultati negativi e conclude per una natura funzionale del problema. Nel mese successivo, tuttavia, gli episodi diventano più frequenti e, anche se mai notturni, questa volta si accompagnano ad un segnale di allarme: sono spesso seguiti da vomito.

Al di fuori di tali episodi, la bambina appare in completo benessere. La famiglia è molto tranquilla. A questo punto il pediatra prescrive un'ecografia dell'addome, che mette in evidenza a livello epigastrico, la presenza di un'ansa intestinale a pareti marcatamente ispessite al cui interno sembra apprezzabile un'immagine di doppio lume. Il pediatra invia la bambina presso il nostro Ospedale, dove viene eseguito un secondo controllo ecografico che mette in evidenza la presenza di un'immagine "a coccarda", circondata da modesta falda fluida, che si risolve e si riforma durante l'indagine. Le anse coinvolte, verosimilmente dell'intestino tenue, appaiono modicamente ispessite (3.5-4 mm) senza tuttavia significativa alterazione strutturale e vascolare. Il reperto è indicativo di un'invaginazione intestinale intermittente. L'esame obiettivo della bambina è negativo e non vi sono manifestazioni emorragiche. Considerata l'età della paziente sospettiamo un'invaginazione su diverticolo di Meckel o su polipo, ma temiamo anche un linfoma. Durante la degenza, per escludere la presenza di patologie di natura infiammatoria o neoplastica, vengono effettuate ulteriori indagini di laboratorio.

Gli indici di flogosi e gli esami ematochimici di routine risultano nella norma, viene inoltre effettuato il dosaggio degli ASCA IgG e IgA (esame che si riscontra positivo nel 60% dei casi di Malattia di Crohn) e dei pANCA (anticorpi positivi nel 70% dei casi di colite ulcerosa), entrambi risultati negativi; la calprotectina fecale (marker di flogosi intestinale) è nella norma. Risultano negativi il Ca 125 ed il Ca 19-9 Gica (importanti marker tumorali comunemente utilizzati per la valutazione diagnostica e prognostica di alcuni tipi di cancro, tra cui quelli del tratto gastroenterico), nella norma lo striscio di sangue periferico, negativa anche la ricerca del sangue occulto nelle feci in due occasioni. Vengono poi eseguite indagini strumentali, tra cui una RM addominale ed una ecografia con clisma con acqua, che confermano il quadro di invaginazione intestinale intermittente dell'intestino tenue. Dal punto di vista clinico la ragazza risulta pressoché asintomatica ad eccezione di episodi di vomito mattutino. Si comunica ai genitori della bambina la necessità di una laparoscopia esplorativa. I genitori vogliono prendere tempo: sono molto perplessi, soprattutto in considerazione dell'apparente benessere della bambina. Alla fine decidono di ricondurre la figlia a domicilio contro il parere dei sanitari. A distanza di una settimana la bambina viene condotta d'urgenza in Pronto Soccorso con un chiaro quadro sub-occlusivo caratterizzato da intenso dolore addominale e vomito. Viene sottoposta ad intervento chirurgico di laparotomia esplorativa, durante il

quale viene repertata una doppia invaginazione a carico dell'intestino tenue su doppio polipo per cui viene eseguita la resezione del tratto interessato (circa 50 cm) con confezionamento di anastomosi termino-terminale. L'esame istologico del materiale prelevato documenta la natura amartomatosa dei polipi asportati. Il decorso post-operatorio è regolare. La bambina viene dimessa. Solo nei giorni successivi, in occasione di una visita ambulatoriale eseguita dopo la dimissione, vengono notate alcune macchie iperpigmentate a livello della superficie interna della mucosa labiale e qualche piccola lentiggine periorale, la cui comparsa viene riferita graduale dopo i 5 anni di età.

Nel sospetto di una **sindrome di Peutz-Jeghers**, viene eseguita una valutazione genetica che conferma la presenza di una mutazione a livello del gene STK11 (LKB1) localizzato sul cromosoma 19p.

DISCUSSIONE

I dolori addominali ricorrenti "DAR"^{1,2} rappresentano per il pediatra di famiglia ed i Pronti Soccorso degli Ospedali Pediatrici una problematica di riscontro molto frequente. Nei bambini dai 4 ai 14 anni si manifestano in una percentuale che va dal 4 al 25%. Nel 90% dei casi si tratta di dolori di natura funzionale: l'assenza dei classici segnali di allarme, le cosiddette bandierine rosse "red flags" (Tabella 1) e la negatività degli esami minimi di routine consente di identificarli come tali. Non va tuttavia dimenticato che nel 10% dei casi sono dovuti ad una causa organica, che va sempre necessariamente sospettata quando appunto siamo in presenza di qualche segnale di allarme. Nel nostro caso, ci troviamo di fronte ad una bambina con i classici dolori in sede periumbelicale, che si risolvono spontaneamente, mai notturni e con periodi di completo benessere tra un episodio doloroso e l'altro. Inizialmente sono assenti elementi di preoccupazione e tutto fa pensare ai soliti disturbi funzionali, come se ne vedono tanti nei nostri ambulatori. Ad un certo punto, però, compare un sintomo che ci porta a rivalutare il caso: gli episodi di dolore diventano più importanti e, soprattutto, si associano a vomito. Per questo vengono effettuate indagini più approfondite che ci hanno permesso di giungere alla diagnosi di invaginazione intestinale secondaria a poliposi nell'ambito di una sindrome di Peutz-Jeghers.

L'invaginazione intestinale, in generale, rappresenta in età adolescenziale una causa poco comune di dolore addominale. Si presenta più frequentemente, infatti, nel bambino (92% dei casi) con un picco massimo di incidenza tra i 2 mesi ed i 2 anni di vita. L'eziologia e la sede variano in rapporto all'età: al di sotto dei 2 anni è quasi sempre idiopatica e di tipo ileocolico, mentre nelle età successive è generalmente secondaria ad una patologia intestinale organica (diverticolo di Meckel, lesione polipoide, neoplasia, vasculite) ed è di tipo ileo-ileale o ileo-colico.

La Sindrome di Peutz-Jeghers (PJS), a sua volta, rappresenta una rara causa di invaginazione intestinale. È una malattia autosomica dominante a penetranza variabile, la cui incidenza è stimata intorno a 1 caso ogni 30000 nati. Risulta associata

a mutazioni del gene STK11/LKB1 (19p13.3)^{3,4}, che vengono riscontrate mediante test genetico in più del 70% dei casi di PJS familiare ed in una percentuale variabile tra 30 e 70% nei casi di PJS sporadica. Numerosi dati suggeriscono, tuttavia, una eterogeneità genica, il verosimile coinvolgimento di altri loci e il fatto che nel 35% dei casi risulta determinata da mutazioni "de novo".

LA PJS è caratterizzata dalla presenza di polipi, generalmente multipli, di tipo amartomatoso a livello gastrointestinale associati a pigmentazione melaninica muco-cutanea. Le lesioni iperpigmentate, presenti nel 95% dei casi, si localizzano per lo più a livello della mucosa labiale e della regione periorale, tendono a svilupparsi entro i 5 anni di vita ed a scomparire gradualmente alla pubertà o in età adulta. I polipi, di dimensioni variabili, sono descritti in tutto il tratto gastroenterico (anche se sono più frequentemente localizzati a livello dell'intestino tenue, dove si presentano fino al 96% dei casi)⁵ e possono determinare sanguinamento, dolore addominale, invaginazione, volvolo, prolasso rettale recidivante. Nei soggetti senza storia familiare di malattia, la diagnosi clinica può essere formulata sulla base del riscontro di almeno due polipi intestinali amartomatosi (anche in assenza delle pigmentazioni muco-cutanee), mentre nei pazienti con familiarità accertata per PJS (parente di primo grado affetto) è sufficiente la presenza delle lesioni iperpigmentate (anche senza dimostrazione della presenza di polipi amartomatosi)⁵. I pazienti affetti da PJS hanno, inoltre, un rischio aumentato di sviluppare altre neoplasie (a carico del tratto gastrointestinale, colecisti, pancreas, tiroide, seni nasali, polmoni, mammella ed apparato genito-urinario)^{6,7}: in quest'ottica risulta importante eseguire un follow-up accurato di prevenzione⁵⁻⁹. Gli esami ematochimici (emocromo, markers tumorali) vanno eseguiti annualmente dopo la diagnosi di SPJ, le indagini endoscopiche intestinali (colonscopia+EGDS e videocapsula) possono essere ripetute con una frequenza biennale a partire dall'età di 10 anni; l'ecografia testicolare e quella pelvica vanno eseguite annualmente a partire rispettivamente dai 10 anni e dai 20 anni di età; la visita senologica deve essere ripetuta annualmente dai 25 anni, l'ecografia mammaria (con eventuale mammografia) può essere effettuata ogni 2-3 anni a partire dai 25 anni e l'ecografia addominale biannualmente a partire dai 30 anni. Gli intervalli di esecuzione delle varie indagini previste dal follow-up possono naturalmente essere modificati sulla base della sintomatologia clinica.

Segnali di allarme "Red Flags" nei DAR

- Dolore localizzato e/o irradiato
- Modificazione dell'alvo
- Vomito
- Perdita di peso
- Febbre
- Algie articolari
- Rash
- Scarsa crescita
- Sanguinamento rettale
- Dolore notturno e incapacità a riaddormentarsi
- Familiarità per IBD, m.peptica

Tabella 1. I segnali di allarme che devono far pensare a una patologia organica quando un bambino si presenta con dolori addominali ricorrenti (DAR)

Bibliografia

- Baber KF, Anderson J, Puzanovova M, Walker LS. Rome II Versus Rome III Classification of Functional Gastrointestinal Disorders in Pediatric Chronic Abdominal Pain. *Journal Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:299-302.
- Zeiter DK, Hyams JS. Recurrent abdominal pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:53-71.
- Buck JL, Harned RK, Lichtenstein JE, Sobin LH. Peutz-Jeghers syndrome. *Radiographics* 1992;12:365-387.
- Schreiberman IR, Baker M, Amos C, McGarrity T. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-90.
- Sito Geneclinics. Amos CI, McGarrity TJ, Frazier ML. Peutz-Jeghers syndrome. Revisione aggiornata al 30 dicembre 2002.
- Westerman AM, et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78 years follow-up of the original family. *Lancet* 1999;353:1211-

15.

- Giardiello FM, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
- McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:596-604.
- Centuori S, Martellosi S, Ammar L. Storia di una famiglia con sindrome di Peutz Jeghers: importanza dello screening strumentale anche nei soggetti asintomatici. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2003;6(9)

Articoli correlati di *Medico e Bambino*

Centuori S, Martellosi S, Ammar L. Storia di una famiglia con sindrome di Peutz Jeghers: importanza dello screening strumentale anche nei soggetti asintomatici. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2003;6(9)

Bua J, Norbedo S, Martellosi S. Sangue e muco nelle feci. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2006;9(2).

Immagini della Peutz-Jeghers syndrome (a cura della Redazione di Medico e Bambino)



