



XXXVII Confronti in Pediatria



le regole

**della buona pratica:
punti fermi e nuove sfide
nella società che cambia**

A cura di

**Alice Fachin
Marialaura Marrazzo
Emanuela Marchettini
Anna Galletti**

Trieste, 13-14 dicembre 2024
Generali Convention Center - Porto Vecchio

Autori

Alice Fachin

Marialaura Marrazzo

Emanuela Marchettini

Anna Galletti

Coordinamento editoriale, grafica e videoimpaginazione



Quickline s.a.s.

Via Santa Caterina da Siena, 3 - 34122 Trieste

In copertina

Disegno non professionale di Franco Panizon

indice

Se ne vedono e se ne sentono di tutti i colori. Ovvero: disubbidienze, abbagli, novità, conferme e paradossi... in Allergologia	13
A.I.: più intelligente che artificiale?	20
La coagulazione questa sconosciuta. Dal sospetto diagnostico al che fare, caso per caso, con l'aiuto degli specializzandi italiani	24
Segreti, trucchi del mestiere, esami da valorizzare, esami da dimenticare in Nefrologia Pediatrica: non solo e non sempre infezione urinaria	36
Integratori, probiotici, micronutrienti, nutraceutici, vermi, insetti, novel food e altre strane parole. Ovvero: alimentazione più o meno naturale	40
A denti stretti... Ovvero: malocclusioni o giù di lì	44
Psicofarmaci in mano a chi? Ovvero: quali, quando e perché il pediatra dovrebbe saper (e soprattutto poter) prescrivere i farmaci per la mente e le emozioni	48
Viva la VES! Ovvero: tutta la Reumatologia Pediatrica attraverso gli esami di laboratorio	50
Bambini e adolescenti in pericolo. Ovvero: l'urgenza di riconoscere ansia, depressione, solitudine e... cattivi pensieri	56
Dire, fare, baciare, lettera, testamento... Vaccinazioni 2024: una nessuna centomila?	63

Sfide. Ovvero: nutrizione, ascolto e promozione della salute del bambino con problemi complessi	67
Se ne vedono e se ne sentono di tutti i colori. Ovvero: abbagli, novità, dubbi e conferme in Gastroenterologia Pediatrica, dal dolore addominale in poi.	70
Tiroide, Insulina, GH. Ovvero tre novità per tre ormoni... e tutte le domande del mondo in Endocrinologia Pediatrica	73
Tutta la ORL... minuto per minuto: dai lavaggi nasali, al mal d'orecchi, ai problemi di linguaggio	77
Autismo: più si sa, meno si fa?	79
Trabocchetti e trucchi del mestiere in Ginecologia Pediatrica	84
Bambini fuori dai... binari. Ovvero: cosa c'entra il pediatra col gender	88

contributi giovani

Un esordio subdolo di leucemia linfatica acuta <i>C. Stagi et al.</i>	93
Un caso beffardo di “pronazione dolorosa” <i>G. Avino, A. Amendolea</i>	94
Ematuria e non solo... a volte è questione di famiglia! <i>E. Sarno et al.</i>	95
Una strana “condotta alimentare” <i>M. Scacciati</i>	96
Lui è l’<i>Helicobacter</i> ed io la Celiachia, stiamo in società... <i>L. De Luca et al.</i>	98
Tiroidite acuta...ma non troppo <i>G. Proietti Gaffi et al.</i>	99
Quando un attento esame obiettivo può condurre a una diagnosi rara <i>C. Gulisano et al.</i>	101
Pseudotumor <i>F. Burlo</i>	103
Uno strano caso di intossicazione <i>C. Bondi, R. Filice.</i>	104
Un bicchiere di troppo <i>R. Dolce et al.</i>	106
Facciamo due calcoli: il risultato è HOGA1 <i>M. Zafonte et al.</i>	107
NON farti mandare dalla mamma a prendere il latte <i>B. Caporotondi et al.</i>	109
Una malattia che cambia faccia <i>A. Traunero</i>	111
Un’artralgia che co... vava qualcosa <i>A. Stella et al.</i>	113
Questione di fortuna? Due sorelle e una resistenza <i>G. Corsello et al.</i>	116
Poco sale in zucca <i>M. Del Monte et al.</i>	117

Occhio all'emocromo... prima che sia tardi <i>F. Di Noto et al.</i>	119
Sindrome di LUMBAR <i>E. Severi et al.</i>	121
Traduzione e adattamento culturale italiano della Paediatric Palliative Screening Scale <i>L. De Zen et al.</i>	123
Una sindrome di Cushing misteriosa <i>V. Incandela et al.</i>	127
Lo SBEGA che ti frega <i>J. Lasagna et al.</i>	129
Occhio non vede... stomaco duole! <i>R.S. Lauriola et al.</i>	131
Se una leucemia arriva da lontano... <i>R.S. Lauriola et al.</i>	132
Una rara causa di torcicollo: sindrome di Grisel associata a meningococcemia pneumococcica <i>C. Pollini, L. Pierantoni</i>	133
Stato epilettico febbrile, sclerosi ippocampale ed epilessia del lobo temporale mesiale <i>C. Rodaro</i>	134
Ernia diaframmatica congenita e proteinuria nefrosica: e se la diagnosi fosse più semplice del previsto? <i>S. Mazza, F. Grassi.</i>	136
Polimiosite pediatrica: la nostra esperienza e l'importanza di un monitoraggio precoce <i>F. Spiritiglozzi</i>	137
I've got you... under my skin! <i>I. Berti et al.</i>	138
FANS e bolle rosse: intolleranza o allergia? <i>A. Fachin et al.</i>	140
Point of care ecografico e persistente soffio cardiaco in seconda giornata di vita che svela una malformazione epatica <i>B. De Grande et al.</i>	142
Una carenza contagiosa <i>F. Acone, V. Gustuti</i>	143
Quando la sinusite si complica: il caso del tumore di Pott <i>A. Ranieri et al.</i>	145
Bambini dell'isola dai mille contrasti <i>A. Stella</i>	146

Trombocitopenia immune: quando le immunoglobuline non funzionano	
<i>A. Iannicelli et al.</i>	152
... algia canaglia!	
<i>F. Arcuti et al.</i>	154
Quando clinicamente non convince... torna indietro! Un caso di HLH secondaria	
<i>A. Bratta et al.</i>	155
Una linea sottile: importanza della diagnosi differenziale tra Kawasaki/MIS-C	
<i>B. Breglia et al.</i>	157
Quando cuore e cervello sono connessi: un caso clinico di ictus ischemico secondario a mixoma atriale sinistro	
<i>B. Bucciarelli et al.</i>	158
Encefaliti a confronto	
<i>S. Buffon et al.</i>	162
Se l'anca fa male troppo spesso... pensa all'ascesso!	
<i>C. Caridi et al.</i>	165
Emangioma congenito in sindrome PHACE, esiste una correlazione?	
<i>V. Carzaniga, E. Pangallo</i>	166
Sovradosaggio di paracetamolo in età pediatrica: elevazione della procalcitonina come sfida diagnostica tra intossicazione e sepsi	
<i>M. Cecchetti, R. De Santis</i>	169
Lo Streptococco beta-emolitico di gruppo A: non solo faringotonsillite	
<i>C. Morreale et al.</i>	170
1, 2, 3... Stella!: un caso di neurinoma del III nervo cranico in paziente cefalgico noto	
<i>C. Ciurlia et al.</i>	171
Un torcicollo insolito: attento alla piomiosite	
<i>D. Colombo et al.</i>	175
Tumore di Wilms e AFP: binomio possibile	
<i>A. Compagnone et al.</i>	177
Uno strano caso di diarrea intrattabile	
<i>C. Contratto et al.</i>	178
Un bambino che zoppica: quando meno te lo aspetti	
<i>M. Cunsolo et al.</i>	180
ALPID e CTLA4 deficiency, nomi complessi per quadri clinici ancora più complessi!	
<i>D. Lemmi et al.</i>	182

Non è tutto (o è?) tutto Johnson quel che ulcera	
<i>D. Atti</i>	185
Il buono, il brutto e l'anafilattogeno	
<i>L. A. De Luca</i>	187
Mandibola, mascella e un bambino che saltella	
<i>S. De Pra</i>	188
Finalmente libera... di respirare	
<i>D. Di Francesco</i>	190
Un lattante con respiro rapido e opacità a vetro smerigliato: è NEHI	
<i>L. Donna</i>	191
Quando il trauma cranico non causa emorragia ma trombosi	
<i>M. Failla et al.</i>	194
Clostridioides difficile: trattare o non trattare al sotto di dei due anni di età?	
<i>F. Casabona et al.</i>	196
La sindrome uremico-emolitica e le sue complicanze: un raro caso di colangite secondaria	
<i>F. Visconti et al.</i>	199
Cefalea e vomito, a pensar male spesso ci si azzecca	
<i>F. Zanin</i>	200
BRIC o PFIC?	
<i>E. Gibellato et al.</i>	202
Una crisi convulsiva al profumo di mentolo: il pericolo nascosto dei rimedi da banco	
<i>G. Pietrolati et al.</i>	204
Indagine sulla percezione genitoriale dell'analgesedazione procedurale in età pediatrica: risultati preliminari	
<i>N. Gobbi et al.</i>	206
Il bambino che...barcolla ma non molla	
<i>A. Iacono et al.</i>	207
Una macrocrania "subacuta"	
<i>V. Incandela, S. Mazza</i>	209
Se la fame inganna	
<i>I. Ranzetti</i>	212
Il caso di M: emiparesi o ipomobilità?	
<i>I. Ranzetti</i>	213
Un caso di tubercolosi intestinale	
<i>K. Console, C. De Carlo</i>	215
Prevalenza e fattori clinici predittivi di disfagia funzionale in bambini senza deficit neurologico	
<i>V. Lazzaretto et al.</i>	218

Un bambino gommoso	
<i>M. Persoglia</i>	219
Quando la pelle racconta: dalle vescicole al gene NEMO	
<i>M. Marrazzo</i>	221
Il neuroblastoma nel lattante: una neoplasia dalle molteplici possibili presentazioni	
<i>L. Marzari et al.</i>	224
Alla ricerca della salmonella nascosta... quando la diagnosi è clinica!	
<i>G. Menconi et al.</i>	226
Quello che può sfuggire	
<i>G. Monteleone et al.</i>	228
A volte ritornano	
<i>N. Lisanti et al.</i>	229
Un'otite che vomita non è mai una bella storia	
<i>M. Pontrandolfo</i>	230
Ematomi profondi: non dimenticarti di studiare la coagulazione!	
<i>R. F. Iorio</i>	234
Una diagnosi tutt'altro che simplex	
<i>A. M. Renzullo</i>	235
Io sento il cuore a mille	
<i>L. Rivellino</i>	237
Una polmonite... capricciosa	
<i>A. Roncoli</i>	240
Una colite ulcerosa... senza bisturi!	
<i>S. Solidoro</i>	242
Una stipsi un po' troppo ostinata	
<i>C. Sparaventi</i>	243
Un braccio dolorante... un'inflammatione dilagante!	
<i>E. Spina et al.</i>	246
Una pancia come un palloncino	
<i>S. Tonetto</i>	249
Globuli rossi nella pipì: anamnesi familiare, signorsì!	
<i>L. Trapani</i>	251
Più malati che... matti	
<i>V. Rossetti</i>	252
Se non è zuppa è pan bagnato (e invece era Coca Cola): quando sospettare l'emoglobinuria parossistica notturna in assenza di emoglobinuria	
<i>B. Vanorio et al.</i>	254

Galeotto fu il parvovirus <i>M. Vecchi, L. Cavalleri</i>	255
Per colpa di zia Pina! <i>M. Volonnino et al.</i>	257
Non avevo capito un Occam! Una paziente complessa con una diagnosi semplice <i>A. M. Vrinceanu</i>	260
Bambini con altri nomi <i>M. A. Zicoia</i>	261
Una cellulite con tanta febbre: un esordio insidioso di LES complicato da MAS <i>G. Maestrini et al.</i>	264
A volte l'anemia si può vedere: un curioso caso di angiodisplasia intestinale trattata con una procedura di radiologia interventistica <i>B. De Grande et al.</i>	266
Un trauma cranico lieve: il pelo nell'uovo <i>C. Caridi et al.</i>	267
Volvolo da malrotazione intestinale in un lattante: una sfida diagnostica <i>M. Ferrari et al.</i>	269
Quando un sorriso non passa <i>F. Pezzoli et al.</i>	271
Uno strano caso di ipertensione endocranica <i>G. Gizzi et al.</i>	273
Quando non sai a cosa pensare... pensaci! al "Grande Mimo": lupus eritematoso sistemico ed esordio con embolia polmonare <i>D. La Cognata et al.</i>	276
Cerebral Edema on a Slow Roll <i>N. La Loggia et al.</i>	278
Se la vita ti dà limoni... <i>L. Marano</i>	279
Quando l'adenovirus dà alla testa! <i>I. Mattia et al.</i>	281
Quando le anemie sono una questione di VITA... MINE <i>T. Passarella et al.</i>	283
Mycoplasma-induced rash and mucositis <i>G. Pellizzari</i>	284

Incremento delle infezioni pediatriche da Streptococco di gruppo A e complicanze trombotiche: studio retrospettivo e case series di trombosi dei seni venosi cerebrali <i>E. Perre et al.</i>	286
Lo strano caso di un ossicino... di pollo <i>A. Pisati, B. Vanorio</i>	290
Uno strano caso di “pulpitillomania”: iter diagnostico di un caso di ipercheratosi traumatica <i>B. Polito et al.</i>	291
Mangia che ti passa: quando un deficit nutrizionale simula una displasia midollare <i>G. Roberti et al.</i>	294
Prima l’uovo o la gallina? Dal disturbo di comportamento agli esiti di encefalite SARS-CoV-2 in un caso di neurosviluppo atipico <i>R. Origliasso et al.</i>	298
Un caso non casuale <i>S. Roncareggi et al.</i>	300
Il ruolo degli indici di infiammazione sistemica nei pazienti con bronchiolite: è tempo di abbandonare la clinica? <i>A. Ruzzarin et al.</i>	302
Screening per il diabete di tipo 1: la parola ai pediatri di famiglia <i>S. Solidoro</i>	304
Sembrava una polmonite <i>M. Rotolo et al.</i>	306
Quando i noduli... vengono al pettine! <i>C. V. Zonca</i>	308
Ci è mancato POCUS - cosa non sottovalutare in PSP <i>E. Valerio et al.</i>	311



SE NE VEDONO E SE NE SENTONO DI TUTTI I COLORI. OVVERO: DISUBBIDENZE, ABBAGLI, NOVITÀ, CONFERME E PARADOSSI... IN ALLERGOLOGIA

*Confronto L. Badina, S. Barni
A cura di L. Rivellino, A. Trauero*

Le allergie alimentari rappresentano una sfida crescente nel panorama dell'allergologia, rappresentando una condizione molto diffusa, che riguarda il 6-8% dei bambini e il 10,8% degli adulti, e che influenza in modo significativo la qualità di vita dei pazienti e dei loro *caregivers*. La gestione ottimale dell'allergia dovrebbe basarsi su linee guida internazionali e condivise, ma spesso le famiglie utilizzano approcci errati, basati su indicazioni erronee fornite dalle innumerevoli fonti di informazione che contribuiscono a una percezione distorta dei rischi reali. In questo piccolo capitolo, esploreremo i principali progressi e novità nell'ambito dell'allergologia, sfatando le false credenze e approfondendo le scoperte più recenti, con l'obiettivo di fornire una visione chiara e aggiornata di questa complessa realtà.

FALSI MITI SULLE ALLERGIE ALIMENTARI^{1,2,3,4}

L'allattamento al seno è fondamentale nella prevenzione delle allergie alimentari: FALSO.

L'allattamento al seno è fortemente raccomandato per i primi 6 mesi di vita, alla luce dei numerosi benefici anche a lungo termine sulla salute del bambino ma, secondo le evidenze attuali, non previene le allergie alimentari IgE-mediate. Sembrerebbe infatti che l'allattamento al seno potrebbe sensibilizzare i bambini agli alimenti allergenici in tenera età, mentre l'introduzione precoce di questi ultimi potrebbe essere protettiva. Un recente editoriale² evidenzia come l'allergia alle proteine del latte vaccino (CMA), una delle più comuni nell'infanzia, sia ancora oggetto di poche ricerche in relazione all'introduzione precoce come strategia di prevenzione, ma che recenti studi, come il COMEET (*Cow's Milk Early Exposure Trial*), hanno suggerito che l'esposizione anticipata e continuativa al latte vaccino nei primi due mesi di vita possa ridurre significativamente il rischio di sviluppare allergie IgE-mediate. Sebbene il latte materno contenga piccole quantità di proteine del latte vaccino, l'efficacia protettiva di questa modalità esclusiva di esposizione non è stata approfondita sufficientemente. Questo suggerisce la possibilità di riconsiderare le attuali linee guida sull'allattamento esclusivo al seno nei primi sei mesi di vita, proponendo che l'introduzione precoce

di alimenti allergenici possa essere compatibile con l'allattamento al seno, contribuendo così a ridurre il rischio di allergie alimentari.

È più sicura un'esposizione sporadica agli allergeni rispetto ad una esposizione continuativa nei primi mesi di vita: FALSO.

Gli studi suggeriscono l'importanza di un'esposizione continuativa al latte vaccino nei primi mesi di vita: esposizioni sporadiche sembrano infatti aumentare il rischio di sviluppare allergie. Tramite una coorte di oltre 13.000 bambini, Elizur³ ha dimostrato che l'esposizione temporanea e sporadica a piccole quantità di latte vaccino in formula (CMF) durante il soggiorno neonatale in ospedale è associata a un aumento del rischio di sviluppare un'allergia alle proteine del latte vaccino mediata da IgE (IgE-CMA). In particolare, l'esposizione a un numero limitato di poppate di CMF (1-3 poppate) ha mostrato un'associazione più forte con lo sviluppo di IgE-CMA rispetto a una maggiore esposizione (≥ 4 poppate). Ciò suggerisce che la somministrazione di piccole quantità di CMF, seguita dall'allattamento esclusivo al seno, potrebbe essere particolarmente rischiosa per lo sviluppo dell'allergia.

Ritardare l'introduzione di alimenti allergenici previene lo sviluppo di allergie alimentari: FALSO.

A differenza delle raccomandazioni del passato, in cui ai bambini ad alto rischio si consigliava di posticipare l'introduzione di alimenti allergenici dopo il primo anno di vita, recenti evidenze supportano l'introduzione precoce di alimenti - dai 6 mesi di vita - come strategia di prevenzione dello sviluppo di allergie alimentari. Questo sembrerebbe essere vero anche per primissimi mesi di vita: i risultati dello studio di Elizur, precedentemente citato, evidenziano che i neonati che non ricevono CMF in ospedale i primi giorni di vita, ma che iniziano a consumarlo tardivamente (tra i 105 e 194 giorni), hanno un rischio significativamente maggiore di sviluppare IgE-CMA. Lo studio suggerisce quindi che la tempistica e la quantità di CMF consumata in ospedale siano fattori cruciali per il rischio di allergia al latte, ponendo domande sulla necessità di rivedere le pratiche ospedaliere di somministrazione di formula ai neonati.

C'è una giusta percezione da parte dei genitori sulla gestione dell'allattamento neonatale in ambito di allergie: NON SEMPRE.

Sempre dallo studio di Elizur³, citato in precedenza, emerge che, nonostante il 90% dei genitori abbia dichiarato che i loro neonati fossero stati esclusivamente allattati al seno in ospedale, in realtà più del 50% dei neonati aveva effettivamente fatto uso di formula, sottolineando una disconnessione tra la percezione dei genitori e la realtà dell'alimentazione neonatale. I risultati sollevano importanti implicazioni per le pratiche di alimentazione neonatale e per la prevenzione



dell'allergia al latte vaccino, evidenziando l'importanza di educare sia i genitori che il personale medico sulle possibili conseguenze dell'introduzione precoce della formula in piccole quantità.

L'introduzione precoce (EI) di allergeni alimentari deve essere sempre preceduta da screening allergologici: FALSO.

Un recente editoriale⁴ discute l'introduzione precoce (EI) di arachidi e uova nei neonati ad alto rischio di allergie alimentari, senza la necessità di test preliminari. La letteratura suggerisce che questa strategia è la più efficace anche dal punto di vista economico per prevenire le allergie alimentari, riducendo i costi legati agli screening e non sembrerebbe cambiare la storia delle reazioni allergiche gravi. Uno dei principali limiti è rappresentato dall'aderenza dei genitori a questa pratica, che nella vita reale sembrerebbe essere inferiore rispetto ai modelli teorici. Molti genitori, soprattutto quelli con figli già allergici, potrebbero preferire l'introduzione supervisionata clinicamente anziché a casa, anche se il rischio di reazioni allergiche gravi è molto basso. L'editoriale sottolinea che per migliorare l'aderenza è necessario sviluppare ulteriori strumenti di supporto per i genitori e i medici, come programmi educativi specifici durante le visite pediatriche. Inoltre, gli autori discutono l'importanza di considerare non solo il costo, ma anche il miglioramento della qualità della vita (QoL) quando si valutano le strategie per la prevenzione delle allergie alimentari. Attualmente, le misure di QoL per l'allergia alimentare sono imprecise, limitando la capacità di condurre valutazioni robuste di costo-utilità.

Tutti i bambini con l'eczema sviluppano un'allergia alimentare: FALSO.

L'eczema atopico rappresenta sicuramente un fattore di rischio per le allergie alimentari IgE-mediate, in particolare nei casi di dermatite ad esordio precoce e nelle forme moderate-grave, ma in generale solo un terzo dei bambini con dermatite atopica moderata-grave sviluppa un'allergia alimentare.

Prick test più grandi e/o livelli più elevati di IgE specifiche (sIgE) possono predire la gravità delle reazioni allergiche: FALSO.

I test diagnostici comunemente utilizzati (*skin prick test*, sIgE) sono utili per stabilire la diagnosi, ma la dimensione del pomfo e i livelli di sIgE non mostrano una correlazione con la gravità dell'allergia. Nuovi strumenti diagnostici, attualmente utilizzati solo in ambito di ricerca, potrebbero venire in aiuto in futuro, come la diagnostica molecolare e il test di attivazione dei basofili.

La triptasi è sempre elevata nell'anafilassi alimentare: FALSO.

La triptasi è un indicatore dell'attivazione dei mastociti, ma non è un marker né

sensibile né specifico di anafilassi (che resta una diagnosi clinica), potendo aumentare in altre condizioni (es. mastocitosi, leucemia mielocitica acuta, sindromi mielodisplastiche, ecc.); fino a 2 anni di età, inoltre, la triptasi basale può risultare elevata. Tenzionalmente il picco di triptasi è più alto nelle anafilassi indotte da farmaci rispetto a quelle alimentari, probabilmente perché i mastociti della mucosa intestinale (che hanno un ruolo chiave nell'anafilassi da cibo) contengono meno triptasi rispetto ai mastociti cutanei.

I bambini allergici alle arachidi dovrebbero evitare tutta la frutta a guscio: FALSO.

I pazienti allergici alle arachidi presentano spesso una sensibilizzazione alla restante frutta a guscio, ma la vera co-allergia si osserva in poco più di un terzo dei casi. Diversi studi (ProNuts, NUTCRACKER) dimostrano come l'introduzione selettiva e controllata della restante frutta a guscio sia praticabile e migliori la qualità della vita.

Gli autoiniettori di adrenalina sono facilmente disponibili e utilizzati frequentemente dai pazienti con anafilassi alimentari: NON SEMPRE.

È riportato un significativo sottoutilizzo degli autoiniettori di adrenalina (in meno di un terzo delle anafilassi), a causa dell'incapacità di riconoscere la gravità della reazione allergica, della paura dell'iniezione, dell'errore nella tecnica di esecuzione, dell'indisponibilità del dispositivo, oltre che di un basso tasso di prescrizione nei soggetti a rischio. Queste osservazioni sono preoccupanti dato che la maggior parte delle reazioni fatali o quasi fatali sono associate ad una somministrazione ritardata di adrenalina.

L'allergia all'uovo è una controindicazione al vaccino antinfluenzale: FALSO.

Il vaccino antinfluenzale intramuscolo e quello vivo attenuato intranasale sono sicuri per i pazienti con allergia all'uovo e possono essere somministrati senza la necessità di precauzioni particolari. L'immunizzazione contro la febbre gialla è invece controindicata poiché questo vaccino contiene alti livelli di proteine dell'uovo.

L'immunoterapia orale (OIT) è una cura per le allergie alimentari: FALSO.

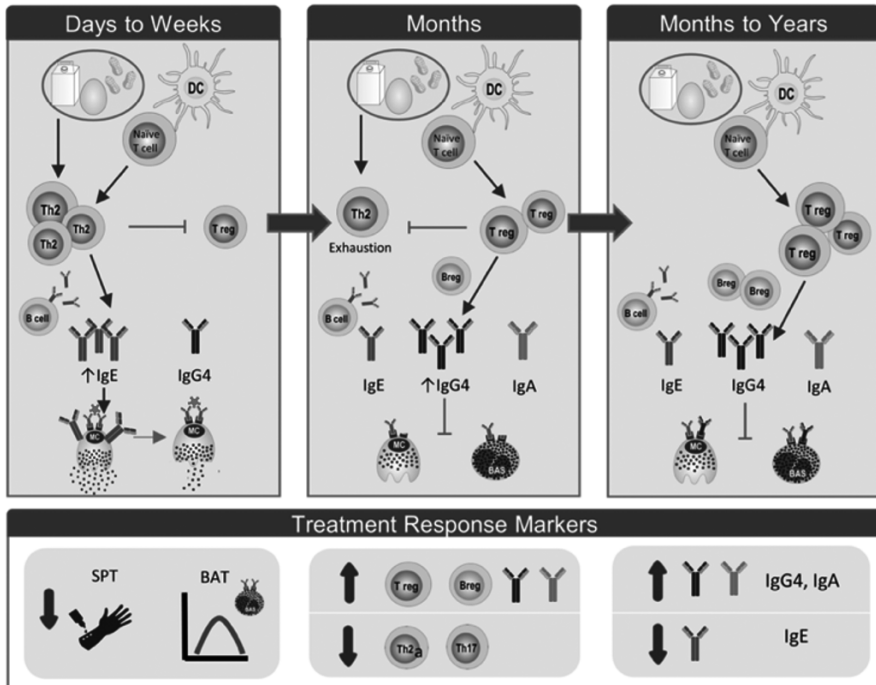
L'OIT è una terapia che richiede diversi mesi, con l'assunzione costante di dosi progressivamente maggiori dell'allergene, fino al raggiungimento della dose di mantenimento, che va proseguita a lungo termine al fine di mantenere la tolleranza (raggiunta nel 60-90% dei pazienti). Può proteggere da esposizioni accidentali, diminuire la gravità della reazione, ma non è scevra da reazioni avverse, in particolare gastrointestinali, che spesso rappresentano motivo di interruzione dell'OIT. L'esofagite eosinofila è stata segnalata nel 2,7-5,2% dei casi, ma è re-



versibile una volta interrotta la terapia. L'OIT tuttavia non risolve l'allergia, poiché consente di tollerare solo piccole-medie quantità dell'alimento, ma si possono verificare reazioni allergiche in caso di grandi esposizioni alimentari involontarie.

Le reazioni allergiche alimentari sono spesso fatali: FALSO.

I decessi dovuti ad anafilassi sono un evento raro, con un tasso di mortalità complessivo <0,001%. L'incidenza di anafilassi fatale alimentare è pari a 1,81 per milione di persone all'anno, valore che è rimasto stabile negli anni. A maggior rischio i giovani adulti, con storia d'asma, con allergia ad arachidi o altra frutta a guscio, latte vaccino e pesce.



NUOVE EVIDENZE SULLE ALLERGIE ALIMENTARI⁵

L'immunoterapia

L'immunoterapia consiste nell'introdurre l'allergene a dosi incrementali con lo scopo di indurre desensibilizzazione e aumentare la soglia di tolleranza. Può essere fatta attraverso diverse vie:

- orale (OIT, dose di mantenimento 125 mg-4 g):
attraverso l'ingestione di quantità minime di allergene si osserva una riduzione

dei basofili e dell'attivazione mastocitaria. Con l'aumento iniziale della dose si ha una maggior produzione di sIgE e di cellule effettrici Th2; un aumento successivo e transitorio delle cellule T CD4+ produttrici di TGF- β è associato al successo della desensibilizzazione. Successivamente le Th2 diminuiscono, mentre aumentano le cellule produttrici di IL-10 (Treg, Breg), sIgG, sIgG4 e sIgA, mentre diminuisce il rapporto sIgE/IgE totali. I livelli di sIgA non sono predittivi di tolleranza o desensibilizzazione efficace. L'età inferiore a 4 anni e livelli di sIgE inferiori al basale sono correlati ad un maggior successo dell'OIT;

- epicutanea (EPIT, dose di mantenimento 50-250 μ g):
attraverso l'applicazione di un cerotto, l'allergene viene assorbito attraverso lo strato corneo dalle cellule di Langerhans, che migrano ai linfonodi e inducono la differenziazione delle Treg, le quali inibiscono l'attivazione mastocitaria tramite TGF- β . Anche se l'EPIT si è dimostrata tollerabile e sicura, la sua efficacia è ad oggi poco chiara;
- sublinguale (SLIT, dose di mantenimento 2-5 mg/die):
tramite la mucosa sublinguale, gli antigeni trasferiti ai linfonodi sottomandibolari promuovono la differenziazione delle Treg. La SLIT è stata recentemente studiata per il trattamento dell'allergia alimentare correlata al polline di betulla, e si è dimostrata efficace e sicura. Le IgA salivari, che inibiscono l'assorbimento degli allergeni sulla superficie della mucosa, rappresentano un ulteriore marker per valutare il successo della SLIT.

Novità sugli approcci terapeutici

Negli ultimi tre anni, la gestione delle allergie alimentari è stata influenzata dalla pandemia di COVID-19, con un incremento dell'uso della telemedicina, che continuerà ad avere un impatto sulla pratica clinica. L'immunoterapia orale (OIT) ha guadagnato sempre più consensi come alternativa alla completa esclusione degli alimenti allergenici nella gestione delle allergie alimentari.

Gli Stati Uniti e l'Europa hanno recentemente approvato il primo prodotto farmaceutico per il trattamento dell'allergia alle arachidi nei bambini di età compresa tra 4 e 17 anni, mentre in altri paesi si supporta l'uso diretto degli alimenti nell'OIT. Tuttavia, è ormai evidente che l'OIT deve essere proseguita a lungo termine per mantenere i suoi effetti benefici. Studi hanno dimostrato che i regimi con aumenti di dosaggio lenti, con una frequenza inferiore alle due settimane, riducono gli eventi avversi rispetto a incrementi più rapidi, migliorando la sicurezza del trattamento.

Inoltre, si sta studiando la possibilità di semplificare ulteriormente l'OIT attraverso l'utilizzo di dosi fisse di allergene. In uno studio, la somministrazione di



una dose fissa di 3 ml di latte al giorno ha portato, dopo 1, 2 e 3 anni, a una tolleranza al latte del 27%, 52% e 61% rispettivamente, con una riduzione significativa delle IgE specifiche per caseina e un aumento delle IgG4.

Un cambiamento significativo nell'approccio clinico è rappresentato dall'integrazione di piccole quantità di alimenti allergenici nella dieta dei pazienti non gravemente allergici, sfruttando i test di provocazione orale per stabilire una soglia sicura di ingestione. Questo approccio evita l'esclusione completa dell'alimento allergenico e consente una maggiore flessibilità nella dieta dei pazienti. L'OIT può essere associata anche a farmaci biologici, come omalizumab o dupilumab, per potenziarne l'efficacia e ridurre i rischi.

Un aspetto interessante emerso dalle recenti ricerche riguarda la desensibilizzazione crociata tra gli alimenti. Ad esempio, è stato osservato che la desensibilizzazione agli anacardi ha portato a una desensibilizzazione incrociata al pistacchio in pazienti allergici a entrambi. È fondamentale che il trattamento sia personalizzato, tenendo conto della gravità dell'allergia e bilanciando rischi e benefici per ogni paziente, l'iniziativa DEFASE sta lavorando per standardizzare la definizione della gravità delle allergie alimentari. I pazienti più giovani e quelli con livelli più bassi di IgE specifiche e risultati dei test cutanei (STP) hanno maggiori probabilità di successo con l'OIT, anche se quelli con livelli di IgE più elevati potrebbero trarne il massimo beneficio.

L'approccio al trattamento delle allergie alimentari sta evolvendo verso una personalizzazione maggiore, bilanciando rischi e benefici per ogni paziente e sfruttando le recenti scoperte per migliorare la sicurezza e l'efficacia delle terapie immunologiche. Future ricerche sui biomarker per l'immunoterapia contribuiranno al miglioramento della gestione dell'allergia alimentare, facilitandone l'implementazione nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Anagnostou A. Addressing Common Misconceptions in Food Allergy: A Review. *Children (Basel)*. 2021 Jun 11;8(6):497. doi: 10.3390/children8060497.
2. Anagnostou A, Upton J, Nowak-Węgrzyn A. Cow's milk formula each day may keep milk allergy away. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023 Feb;130(2):151-152. doi: 10.1016/j.anaai.2022.11.012.
3. Elizur A, Rachel-Jossefi S, Rachmiel M et al. Consumption of cow's milk formula in the nursery and the development of milk allergy. *Clin Transl Allergy*. 2024 Apr;14(4):e12352. doi: 10.1002/ctt2.12352.
- Upton JEM, Poder TG, Begin P. Early introduction without screening is a good deal, if caregivers will buy it. *Allergy*. 2019 Feb;74(2):213-215. doi: 10.1111/all.13584.
5. Locke A, Hung L, Upton JEM et al. An update on recent developments and highlights in food allergy. *Allergy*. 2023 Sep;78(9):2344-2360. doi: 10.1111/all.15749.

A.I.: PIÙ INTELLIGENTE CHE ARTIFICIALE?

Confronto P. A. D'Adamo, L. Greco

A cura di A. Zago, F. Pigani

In una pratica clinica sempre più *viziata* dalla burocrazia e dalla informatica, uno strumento controverso sfida il modo di concepire l'arte medica. Uno studio pubblicato su *Jama Internal Medicine* nel 2023 ha analizzato 195 domande e risposte poste su un Forum Pubblico di Reddit (r/AskDocs), dove utenti anonimi hanno ricevuto risposte da medici verificati. Le stesse domande sono state inserite in ChatGPT, e le risposte generate dalla *chatbot* sono state confrontate con quelle dei medici. Le risposte sono state valutate da tre professionisti sanitari in diverse specialità, oncologia, pediatria, e medicina interna. Per ogni domanda, agli esaminatori è stato chiesto di giudicare quale risposta fosse migliore e di esprimere una valutazione, su una scala da 1 a 5, riguardo alla qualità dell'informazione e al livello di empatia dimostrata.

Le risposte della *chatbot* sono state preferite nel 78,6% delle valutazioni totali. La *chatbot* ha fornito risposte significativamente più lunghe (211 parole contro le 52 dei medici), più dettagliate e accurate. Le valutazioni di qualità hanno evidenziato una netta superiorità delle risposte AI: il 78,5% delle risposte di ChatGPT è stato giudicato *buono o molto buono*, contro solo il 22,1% delle risposte mediche. Anche per quanto riguarda il livello di empatia, la *chatbot* ha ottenuto risultati significativamente migliori. Il 45,1% delle risposte della *chatbot* è stato giudicato empatico o molto empatico (punteggio ≥ 4), rispetto al 4,6% delle risposte mediche. Al contrario, l'80,5% delle risposte dei medici è stato considerato poco o per nulla empatico, contro il 14,9% delle risposte della *chatbot*. In termini relativi, ChatGPT ha mostrato una capacità di essere percepito come empatico 9,8 volte superiore rispetto ai medici.

I dati hanno inoltre evidenziato che anche quando i medici fornivano risposte più lunghe (superiori al 75° percentile per lunghezza), la *chatbot* continuava a essere preferito nella 62% delle valutazioni.

Tali risultati sembrano sorprendenti ed aprono a una vasta discussione. Gli strumenti animati dall'intelligenza artificiale potrebbero consentire ai clinici di risparmiare il tempo impiegato per la burocrazia o per riassumere una indaginoso storia clinica consentendo di ottenere tempo di qualità per la *cura* vera e propria e l'interazione con il paziente, nel contempo implementando le proprie abilità di comunicazione rivedendo e modificando le proposte o le *bozze* formulate dall'IA, proponendo una quantità di feedback più rapidi, costantemente disponibili, e di migliore qualità nei confronti delle richieste dei pazienti, con possibile impatto - ad esempio - su follow-up, aderenza alle terapie e comprensione delle indicazioni mediche (chiedendo all'IA di *spiegarle* in un linguaggio più accessibile e semplice). Di contro, il pericolo di inaccuratezza e problemi di sicurezza sono comunque degli effetti collaterali da



considerare. Questo modo per *rubare* o sfidare il tempo potrebbe trovare utilità anche nella formazione del personale medico e nella didattica, con la simulazione di casi clinici o con il riassunto delle evidenze più recenti della letteratura.

Resta comunque aperto il dilemma etico in letteratura, che ci pone di fronte al vero significato dell'empatia, che inevitabilmente richiede, per sintonizzarsi con chi ci sta di fronte, anche la condivisione dell'esperienza, *provare* effettivamente empatia per il paziente, vivere con il paziente, e non sembrare empatici, in un modo che difficilmente può essere oggettivato. Empatia dunque che inevitabilmente non può essere limitata al contenuto delle parole, ma che è composta anche da elementi di *non verbale* e di vibrazione sintonica che approfondiscono il piano del dialogo con chi ci sta di fronte. Insomma, un modo appunto *artificiale*, lontano dall'umano, ma che all'umanità aiuta a ritornare, con la speranza di poter essere d'aiuto a ricavare più tempo per il rapporto con i nostri pazienti e le loro famiglie.

Apprendimento profondo, bellezza !

In una nota editoriale del 30 marzo di quest'anno il *New England Journal of Medicine* ha ufficialmente annunciato il lancio di una nuova rivista (NEJM AI) finalizzata a divulgare gli sviluppi della cosiddetta intelligenza artificiale (AI) in ambito medico: discutendone le evidenze scientifiche, le potenzialità di applicazione e l'urgenza di regole che ne assicurino un'equa condivisione dei benefici¹. All'intelligenza artificiale, nel frattempo, la rivista dedica una nuova serie di articoli. Si parte forte, in piena concretezza. Con un articolo che per farci capire a che punto siamo non fa altro che riportare una serie di colloqui confidenziali realmente avvenuti (e quindi, sì!, ci racconta di qualcosa che è già realtà) tra un medico e il suo robot parlante (il suo *chatbot*, per dirla nella lingua originaria): con grande utilità per il medico che, attraverso un'interazione informale, riceve aiuto in tempo reale a raccogliere un'anamnesi ragionata o a fare una ricerca bibliografica e a sintetizzarne i contenuti più interessanti o, ancora, a scegliere gli esami da fare per risolvere un caso complicato raccontato a braccio o a porre una diagnosi e avviare la dovuta terapia per uno di quei pazienti in cui non ci aveva capito un bel niente; ma anche (e non meravigliatevi troppo) a passare qualche minuto di relax raccontando una barzelletta e chiedendo all'amico chatbot di spiegarne il senso, casomai qualche presente un po' lento non l'avesse capito...². «È il *deep learning*, bellezza, e tu non ci puoi fare niente» (... qualcosa del genere lo aveva già detto Humphrey Bogart nel mitico *L'ultima minaccia*, ma si riferiva alla stampa...). Sì, il *deep learning* (tradotto letteralmente apprendimento profondo): un sistema di algoritmi che riproduce i modi di apprendere, di elaborare i dati e di prendere decisioni della rete neuronale umana. Strutturato in strati molto più numerosi di quelli della corteccia cerebrale che concorrono a interpretare aspetti della realtà di diversa complessità e quindi a fare delle scelte o a dare delle risposte. Sbagliando qualche volta, certo. Ma essendo in grado, su richiesta, di

riconoscere gli errori e di correggerli ripercorrendo in maniera retrograda gli stessi algoritmi che lo avevano portato a sbagliare: riuscendo in pratica a giovarsi sempre dell'errore per accrescere la qualità del suo sapere e delle sue decisioni, nel più classico e predicato processo del "sbagliando si impara". L'amico *chatbot* di cui parliamo (il suo nome è GPT-4, *Generative Pretrained Transformer 4*), composto materialmente da un sistema di *deep learning* e da un'interfaccia che gli permette di colloquiare con l'uomo, capace tra l'altro di tradurre in ogni lingua e in tempo reale ogni messaggio e dialogo, non nasce specificamente a fini medici e ha invece illimitate applicazioni. Nei fatti, dal novembre 2022, è già a disposizione di tutti coloro che possono permetterselo³. Ed è proprio quello strumento di AI il cui sviluppo è stato di recente bloccato dalle Autorità di controllo "in attesa che ne sia verificata la capacità di rispettare la privacy di persone e Istituzioni". Grande o piccolo che sia il nostro interesse, profonda o meno che sia la nostra inquietudine davanti al mutare della realtà che ci circonda, a noi spetta comunque di non fuggire dal tempo in cui viviamo. Spetta la fatica di imparare, di dubitare, di vigilare maturando chiara consapevolezza delle potenzialità ma anche dei limiti e delle possibili ricadute negative dell'AI come di ogni altra conquista della scienza quando questa venga lasciata sola a governare il suo progredire. Il rischio che ora corriamo non è tanto quello sbandierato dai media che il robot diventi padrone e dominatore dell'uomo. Ma è piuttosto quello che, obnubilato dal senso di onnipotenza con cui la tecnologia lo ammalia, sia proprio l'uomo a umiliare se stesso perdendo di vista l'essenza della sua umanità: smettendo di chiedersi quale sia il fine del progresso e il senso della vita stessa; allontanandosi sempre più dal prioritario principio di rispetto e di giustizia (equità) su cui il filosofo ammoniva dovesse essere fondata la convivenza umana (la Politica). Con l'inesorabile prospettiva, a quel punto, di vedere tracciato il proprio destino (senza rispetto e senza giustizia) non tanto dai robot che invaderanno il mondo quanto piuttosto da coloro che i robot li progettano, li producono e li vendono⁴.

Intelligenza artificiale e salute mentale

Secondo l'ultimo report del 2023 del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta, un bambino e adolescente su cinque soffre di disturbi mentali, emozionali o comportamentali, ma solo una sparuta minoranza riceve cure specialistiche⁵. C'è un'emergenza da affrontare quindi, mentre di fatto le risorse sembrano proprio inadeguate: manca una consapevolezza realmente condivisa della gravità della situazione e dell'urgenza di intervenire concretamente; manca un programma politico di analisi e di correzione delle determinanti sociali e culturali del fenomeno; manca, per scendere al dettaglio del singolo caso, l'integrazione sul campo tra i diversi operatori della salute in età evolutiva; e soprattutto, almeno negli USA, come ci fanno capire gli Autori del *report*, il numero di specialisti in Psichiatria pediatrica è assolutamente insufficiente rispetto ai bisogni. Perché non rivolgersi allora alle cure dell'intelligenza artificiale (AI)? Che sarebbe poi un modo di intervenire con lo strumento comunicativo e con il linguaggio che meglio

conoscono e più amano gli adolescenti. E che, come ha affermato il presidente della *WellPower*, la maggiore associazione dedicata alle cure delle malattie mentali del Colorado, è un moltiplicatore della forza lavoro. Che è già stata testata con successo nelle sue capacità diagnostiche, terapeutiche e prognostiche per molte patologie: si tratti di disturbo ossessivo compulsivo, si tratti di ADHD, si tratti di autismo o di psicosi. Patologia questa ultima di cui tra l'altro l'AI sembra in grado di prevedere (avvertendone in tempo il terapeuta) gli scompensi critici. E l'empatia, direte voi, le parole giuste per quella persona piuttosto che per una altra? Beh, aggiornatevi: perché questi problemi di atteggiamento, toni, linguaggio, attenzione a non dire le parole sbagliate, di capacità di tenere compagnia scambiando emozioni sembrano proprio superabili se non già superati (il successo nell'accompagnamento e nella promozione delle relazioni, della fiducia sociale e della capacità di aprirsi agli altri dei bambini autistici ottenuto dai cosiddetti social robot ne è, per quanto un po' spaventevole, convincente esempio⁶). Per quel che riguarda poi i timori su possibili errori: beh, ogni robot dedicato potrà essere istruito dall'operatore nel modo più adeguato anche con regole scritte (!). Senza contare poi che sono disponibili strumenti efficaci per controllare che nell'assistenza all'adolescente con malattia mentale l'AI non sbrodoli più del dovuto violando la privacy. Ma del resto, ci domandano alla fine del loro scritto gli Autori, raccomandandoci comunque prudenza e molta attenzione: chi garantisce oggi che il neuropsichiatra in carne e ossa sia sempre empatico, non faccia errori e non violi mai la privacy del suo paziente? A voler far bene le cose, tutti gli operatori della salute dovrebbero passare (ripetutamente) al vaglio della fedeltà a questi principi della professione: naturali o artificiali che siano⁷.

Bibliografia di riferimento

- Ayers JW, Poliak A, Dredze M, et al. Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med.* 2023;183(6):589–596. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1838.
- Li R, Kumar A, Chen JH. How Chatbots and Large Language Model Artificial Intelligence Systems Will Reshape Modern Medicine: Fountain of Creativity or Pandora's Box? *JAMA Intern Med.* 2023;183(6):596–597 doi:10.1001/jamainternmed.2023.1835.
- Cadiente A, Chen J, Pilkington B. Machine-Made Empathy? Why Medicine Still Needs Humans. *JAMA Intern Med.* 2023;183(11):1278–1279. doi:10.1001/jamainternmed.2023.4386.
1. Beam AL, et al. Artificial Intelligence in Medicine. *Engl J Med* 2023;388(a13):1220-1. doi: 10.1056/NEJMe2206291.
 2. Lee P, et al. Benefits, limits, and risks of GPT-4 as an AI Chatbot for Medicine. *NEJM* 2023;(13):1233-9. doi: 10.1056/NEJMSr2214184.
 3. OpenAI. Introducing GPT: <https://openai.com/blog/chatgpt>.
 4. Alessandro Ventura, Il graffio MeB 4, 2023 pag 215
 5. Youth risk behavior survey: data summary and trends report 2009-2019. <http://tinyurl.com/3cmhuztz>.
 6. Brazeal CL, et al. Designing social robots for children and adults. *The Bridge.* Spring 2019:22-31.
 7. Vial T, Almon A. *JAMA Pediatr* 2023;177(12):1251-2. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.4212; Opel DJ, et al. *JAMA Pediatr* 2023;177(12):1253-4. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.4215).
- Alessandro Ventura, Pagina Gialla MeB 1, 2024 pag 9.

LA COAGULAZIONE QUESTA SCONOSCIUTA. DAL SOSPETTO DIAGNOSTICO AL CHE FARE, CASO PER CASO, CON L'AIUTO DEGLI SPECIALIZZANDI ITALIANI

Commenta Prof. U. Ramenghi

A cura di S. Bombaci, C. Diamanti, B. Nardin, F. Nicolardi, I. Sacchetti, A. Tessitore

L'emostasi è il processo che determina la formazione di coaguli di sangue e la cascata della coagulazione, caratterizzata da una serie di eventi proteolitici, ne regola l'adeguato funzionamento.

La funzione principale della cascata della coagulazione è quella di promuovere l'emostasi secondaria, consolidare il tappo piastrinico formato durante la precedente fase vasculo-piastrinica dell'emostasi primaria e limitare la perdita di sangue. È costituita da due vie:

- **via estrinseca**, attivata dopo un danno endoteliale, quando il Fattore Tissutale subendoteliale, una glicoproteina transmembrana di 74 kDa, lega il fattore VII e attivano il fattore X;
- **via intrinseca**, viene attivata dal fattore XII con successiva attivazione progressiva di fattore XI, IX. Il fattore VIIIa si combina con il FIXa, attivando a loro volta il fattore X con una cinetica 10⁵ -10⁶ superiore rispetto al FIXa da solo, e 50-100 volte superiore rispetto alla via estrinseca.

Entrambe le vie convergono su una **via comune** in cui il fattore X attivato, in presenza del cofattore V, porterà alla formazione di trombina a partire dalla protrombina (fattore II) e la successiva conversione di fibrinogeno in fibrina. Infine, il coagulo di fibrina verrà stabilizzato dal fattore XIII.

Le diverse manifestazioni cliniche permettono di suddividere i tipi di sanguinamento in:

- cutaneo: ecchimosi, petecchie, porpora;
- mucoso: epistassi, gengivorragia, ematuria, melena, congiuntivale;
- profondo: ematomi muscolari, emartro.

In caso di sospetto disturbo dell'emostasi, sono stati creati dei questionari standardizzati che consentono di valutare il rischio emorragico in base alla gravità e alla frequenza degli episodi di sanguinamento. Tra questi, il più diffuso è l'ISTH-BAT (*International Society on Thrombosis and Haemostasis-Bleeding Assessment Tool*).

I **test ematochimici** di primo livello per valutare l'emostasi sono:

- Emocromo;
- aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivato);
- PT (tempo di protrombina);
- Fibrinogeno;
- PFA (test di funzionalità piastrinica).



L'emostasi primaria viene valutata mediante il conteggio delle piastrine e la valutazione della loro funzionalità utilizzando il *Platelet Function Analyzer* (PFA-100), osservando l'efficacia dell'aggregazione in presenza di ADP, collagene, epinefrina e ristocetina, e risulta allungato in caso di piastrinopenia, piastrinopatia e malattia di von Willebrand

Sia la via estrinseca che quella intrinseca sono attualmente espresse come rapporti (ratio). La via estrinseca è valutata mediante il tempo di protrombina (PT), espresso come *International Normalized Ratio* (INR), che rappresenta il rapporto tra il PT del paziente e quello di un plasma di controllo, con valori normali inferiori a 1.20. La via intrinseca, invece, è valutata attraverso il tempo di trombo-plastina parziale attivata (aPTT), anch'esso espresso come rapporto (aPTT ratio), con valore normale inferiore a 1.20. Infine, il tempo di trombina (TT) valuta la conversione del fibrinogeno in fibrina e risulta allungato in caso di carenza di fibrinogeno o presenza di eparina nel prelievo. Sulla base delle alterazioni di solo PT, solo aPTT o entrambi possono essere sospettate ed indagate le differenti condizioni patologiche alla base del sanguinamento.

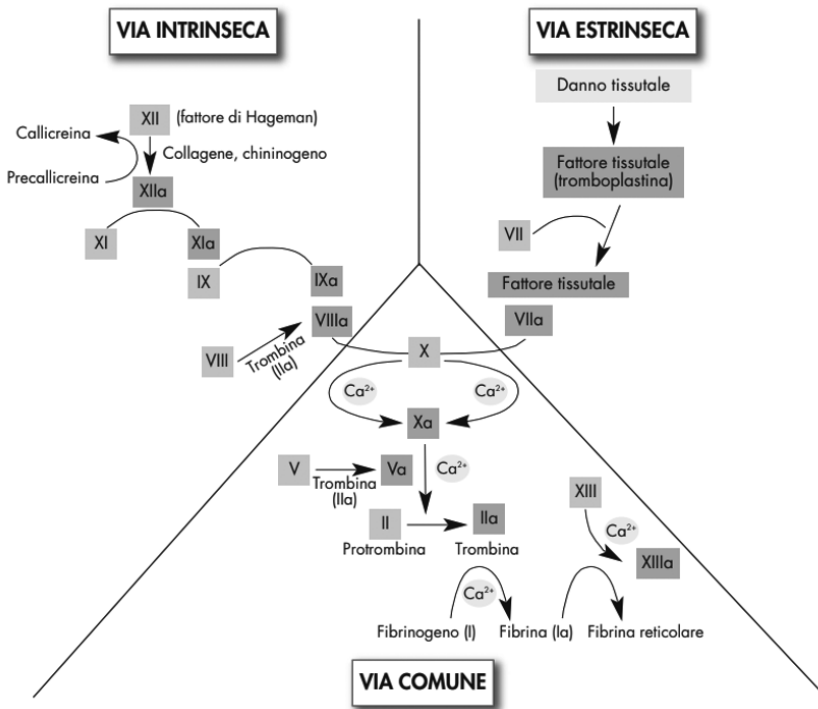


Figura 1. La cascata della coagulazione, Ramenghi et al, Medico e Bambino 6/2011.

SANGUE CHE COAGULA TROPPO POCO

- aPTT allungato con PT nella norma: indicano la carenza di un fattore presente solo nella via intrinseca (XII, XI, IX o VIII) oppure la presenza nel sangue del paziente di anticoagulante lupico (LAC), sostanza che è in grado in vitro di inibire l'attività di tali fattori. Per differenziare le due condizioni è utile ridosare l'aPTT insieme al plasma di un altro soggetto, ricco di fattori (mix test): se si assiste ad una correzione dell'apTT, l'allungamento era dovuto ad una carenza di fattori, viceversa la tendenza ad accorciarsi rimanendo però più lungo della norma indica la presenza di LAC.

LA MALATTIA DI VON WILLEBRAND

La malattia di von Willebrand (vWD) è il disturbo ereditario della coagulazione più comune, con una prevalenza stimata fino all'1% della popolazione. Tuttavia, a causa dell'ampia variabilità clinica dei sintomi, molti individui affetti non ricevono una diagnosi.

La vWD è causata da una carenza quantitativa o qualitativa del fattore von Willebrand (vWF), una glicoproteina codificata dal gene situato sul braccio lungo del cromosoma 12. La trasmissione della malattia è generalmente autosomica dominante. Il vWF è sintetizzato nelle cellule endoteliali e nei megacariociti e svolge un ruolo cruciale nell'emostasi primaria, contribuendo indirettamente alla coagulazione attraverso il trasporto del fattore VIII (FVIII) nel circolo ematico. La gestione della vWD si concentra sul riconoscimento dei sintomi emorragici e sulla raccolta di informazioni anamnestiche mirate, specialmente in presenza di episodi di sanguinamento.

Classificazione

La vWD si suddivide in tre principali sottotipi:

- Tipo 1: deficit quantitativo parziale di vWF;
- Tipo 2: disfunzione qualitativa del vWF;
ulteriormente suddivisa in sottotipi (2A, 2B, 2M e 2N);
- Tipo 3: grave deficit quantitativo di vWF.

Clinica

La vWD si manifesta prevalentemente con sanguinamenti muco-cutanei (epistassi, menorragia, emorragie gastrointestinali, sanguinamenti post-chirurgici). Nelle forme più gravi, possono insorgere emartri ed ematomi spontanei.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico di vWD si pone in presenza di uno o più dei seguenti fattori:

- Anamnesi familiare positiva per episodi di sanguinamento o vWD.
- Donne in età fertile con sanguinamenti uterini anormali, non attribuibili a cause ginecologiche (escluse tramite score ACOG).



- Episodi di epistassi recidivanti, in assenza di cause evidenti.
- Riscontro occasionale di PTT allungato (tempo di tromboplastina parziale attivato).
- Sanguinamenti prolungati a seguito di manovre invasive, come estrazioni dentarie o interventi chirurgici minori.

In presenza di questi segni clinici, è fondamentale procedere con test di laboratorio per confermare la diagnosi di vWD e determinare il sottotipo specifico. Per prima cosa verranno eseguiti i test ematochimici di primo livello (emocromo, apTT, PT, fibrinogeno, PFA) ma dobbiamo ricordare che la normalità degli esami di primo livello non esclude completamente la possibilità di una malattia di von Willebrand. In presenza di anomalie nei test preliminari o in caso di un forte sospetto clinico, è necessario effettuare esami specifici per valutare l'attività del fattore di von Willebrand (vWF), come il dosaggio dell'antigene del vWF (VWF) e l'attività del co-fattore della ristocetina (VWF).

La diagnosi di vWD è confermata dalla combinazione di sintomi emorragici mucocutanei e alterata attività del vWF rilevata dai test di laboratorio. In alcuni casi, test aggiuntivi come la somministrazione di desmopressina (DDAVP) possono essere utilizzati per valutare la risposta al trattamento e classificare ulteriormente il tipo di vWD. Infine, la diagnosi di tipo 2N può richiedere la misurazione dei livelli di FVIII e l'analisi della capacità del vWF di legarsi al FVIII.

Terapia

L'obiettivo fondamentale del trattamento della vWD è affrontare i due problemi principali: il difetto di adesione e aggregazione piastrinica dovuto all'alterazione quantitativa o qualitativa del vWF e l'alterazione della via intrinseca della coagulazione a causa dei bassi livelli di FVIII.

La desmopressina (DDAVP) è il trattamento di prima linea approvato per la vWD. Questa molecola stimola il rilascio di vWF dalle cellule endoteliali e può essere somministrata per via endovenosa, sottocutanea o endonasale. Quando somministrata per via sottocutanea, la dose raccomandata è di 0,3 µg/kg; per via endovenosa, viene diluita in 50-100 mL di soluzione fisiologica e infusa in 30 minuti. La desmopressina aumenta i livelli plasmatici di VWF e FVIII di 2-4 volte rispetto ai valori basali entro 30-60 minuti dalla somministrazione. Gli effetti emostatici possono durare circa 8-12 ore, e le somministrazioni possono essere ripetute ogni 12-24 ore, a seconda della gravità dell'episodio emorragico. È importante limitare l'uso a 2-3 giorni consecutivi per evitare tachifilassi, che riduce progressivamente l'efficacia del farmaco se somministrato frequentemente in tempi ristretti.

Se la desmopressina non è efficace, il trattamento di seconda linea può includere la trasfusione di concentrati plasmaderivati di vWF o concentrati ricombinanti di vWF (R-VWF).

EMOFILIE EREDITARIE

Le emofilie sono disordini ereditari rari causati dal deficit di specifici fattori della coagulazione, ma rappresentano la seconda causa più frequente di malattia emorragica ereditaria.

L'emofilia A (deficit del FVIII) e l'emofilia B (deficit del FIX) sono causate rispettivamente da mutazioni patogenetiche a carico del gene F8 e F9 e presentano entrambe ereditarietà X-linked; circa il 30% dei casi, invece, è sporadico. L'emofilia A colpisce circa 1 su 5000 maschi, mentre l'emofilia B ha un'incidenza di 1 su 30000. I maschi sono emizigoti per la mutazione e possono presentare una sintomatologia più o meno marcata, mentre le femmine, in quanto eterozigoti, generalmente sono asintomatiche, sebbene in alcuni casi possono manifestare sintomi emorragici simili a una carenza lieve di fattore a causa del fenomeno della Lyonizzazione del cromosoma X. Quadri più severi sono rari e generalmente secondari a perdita di parte del cromosoma X (come nella sindrome di Turner), a fenomeni di Lyonizzazione sbilanciata, o a omozigosi della mutazione.

Clinica

L'emofilia deve essere sospettata ed esclusa in tutti i casi di sanguinamento, nei pazienti di sesso maschile. La presentazione clinica può variare da lieve, moderata o grave, a seconda dell'entità del difetto specifico. Si distinguono forme gravi (<1% di attività del fattore), moderate (1-5%) e lievi (>5-40%). I pazienti con forme gravi presentano emorragie spontanee o a seguito di traumi minimi, soprattutto a livello delle articolazioni (emartri) e dei muscoli. Gli emartri cronici possono portare ad artropatia emofilica, complicanza debilitante che limita la funzionalità articolare. Altri siti di sanguinamento includono i muscoli profondi, gli organi gastrointestinali e il sistema nervoso centrale, dove le emorragie possono essere potenzialmente fatali. Nei pazienti con forme moderate o lievi, i sintomi si manifestano principalmente in seguito a traumi o interventi chirurgici, con sanguinamenti prolungati.

Diagnosi

Si basa sull'anamnesi familiare, la valutazione clinica e gli esami di laboratorio. Nel paziente emofilico il PT e la conta piastrinica risultano normali, mentre aPTT è sempre allungato nelle forme moderate o severe. I soggetti con forme lievi possono avere valori di aPTT normali se i livelli di fattore sono superiori al 15%: ne consegue che, mentre in caso di PTT allungato l'emofilia deve sempre essere sospettata, la presenza di aPTT in range non esclude la possibilità di una forma lieve. La conferma si ottiene con il dosaggio dei fattori VIII o IX che risulteranno deficitari. In caso di sospetto clinico, soprattutto nelle famiglie con storia di emofilia, può essere utile l'indagine genetica per individuare la mutazione nei geni F8 o F9. La diagnosi precoce, anche prenatale, è fondamentale per impostare



una gestione adeguata e prevenire complicanze emorragiche gravi.

La diagnosi differenziale include altri disordini emorragici ereditari e cause di prolungamento isolato dell'aPTT, per prima la malattia di von Willebrand che può presentare valori di laboratorio sovrapponibili (aPTT allungato e, in alcuni casi, deficit del FVIII), ma generalmente differisce per il pattern di sanguinamento (prevalentemente mucoso). Nel contesto di inquadramento diagnostico devono inoltre essere indagati eventuali deficit di altri fattori della coagulazione come il FXI e FXII (che si presentano con allungamento isolato di aPTT) e la presenza di inibitori acquisiti dei fattori della coagulazione che causano l'emofilia acquisita. In quest'ultimo caso, gli inibitori sono rappresentati da autoanticorpi che interferiscono con la normale attività dei fattori della coagulazione, il più frequente dei quali è l'inibitore del fattore VIII (emofilia A acquisita).

Profilassi

La profilassi rappresenta lo standard of care per i pazienti con emofilia grave e, secondo le linee guida WHO, dovrebbe essere avviata il più precocemente possibile per ridurre significativamente l'incidenza di complicanze muscoloscheletriche tipiche della storia naturale della malattia.

In caso di emofilia A, la profilassi con concentrati di FVIII è stata ormai soppiantata dall'emicizumab. Emicizumab è un anticorpo monoclonale bispecifico che lega il FIX attivato e il FX, mimando l'attività cofattoriale del FVIII. Il farmaco può essere utilizzato fin dai primi mesi di vita tramite iniezione sottocutanea con cadenza settimanale, bisettimanale o mensile. L'elevata efficacia in termini di riduzione di sanguinamenti, la lunga durata d'azione e la via di somministrazione meno invasiva, hanno rivoluzionato la gestione della patologia, contribuendo al miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Nei pazienti pediatrici, la profilassi con concentrati di fattore è ormai limitata all'emofilia B e consiste nell'infusione endovenosa di concentrati di FIX a lunga emivita con frequenza ogni 7-10 giorni.

Terapia

In caso di sanguinamento acuto l'obiettivo principale è aumentare velocemente i livelli di attività del fattore deficitario tramite la somministrazione di concentrati di FVIII o FIX ev. Le linee guida della UKHCDO raccomandano che la valutazione clinica nel pronto soccorso avvenga entro 15 minuti dall'arrivo e che il trattamento, se indicato, sia avviato entro 30 minuti.

Il target terapeutico varia in base alla sede e alla severità del sanguinamento, all'emivita del farmaco e alla presenza di ematriti. In caso di sanguinamento severo è indicato mantenere l'attività del fattore della coagulazione deficitario sopra il 50%. Al termine delle infusioni è fondamentale monitorare i livelli di coagulazione e adattare le dosi in base alla risposta clinica e agli esami di laboratorio.

FENOMENO LUPUS ANTICOAGULANT (LAC)

L'allungamento dell'aPTT è l'alterazione della coagulazione più frequente in età pediatrica, spesso rilevato casualmente durante esami pre-operatori. Questa condizione può dipendere da difetti fattoriali congeniti o acquisiti oppure dalla presenza di inibitori della coagulazione, tra cui il Lupus Anticoagulant (LAC), associato agli anticorpi antifosfolipidi (aPL). Quando l'aPTT risulta allungato con PT normale, l'uso del test di miscela (mixing test) con plasma normale permette di distinguere i difetti fattoriali dagli inibitori: la mancata correzione del tempo di coagulazione indica la presenza di un inibitore, come il LAC o anticorpi specifici contro i fattori della coagulazione.

Il LAC è spesso riscontrato in bambini che devono sottoporsi a interventi chirurgici, come l'adenotonsillectomia, e può comparire dopo infezioni virali ricorrenti o trattamenti antibiotici. In genere, questa condizione è asintomatica.

Diagnosi

Si basa su test coagulativi specifici, come l'aPTT-LA e il DRVV test. L'aPTT-LA è un aPTT sensibilizzato alla presenza di anticoagulanti, che risulta ulteriormente allungato in caso di LAC. Il DRVV test, invece, consiste nella ripetizione dell'esame con l'aggiunta di eccesso di fosfolipidi: in caso di presenza di anticorpi antifosfolipidi, il tempo si accorcia, confermando l'ipotesi. Gli anticorpi possono essere identificati anche mediante test sierologici, come la ricerca degli anticorpi anti-cardiolipina e anti-beta2 glicoproteina I.

- **PT e apTT allungati:** indicano la carenza di un fattore della via comune o di più fattori come nelle epatopatie, nella coagulazione vascolare disseminata e in caso di deficit di vitamina K.

DEFICIT DI VITAMINA K E LA MALATTIA EMORRAGICA DEL NEONATO

Il deficit di vitamina K è estremamente comune nei neonati e nei piccoli lattanti per via del ridotto attraversamento placentare della vitamina K, i suoi bassissimi livelli nel sangue materno, l'inefficienza del fegato nell'utilizzarla e l'iniziale sterilità dell'intestino. I sanguinamenti dovuti a deficit di vitamina K del neonato e piccolo lattante, un tempo indicati come malattia emorragica del neonato, vengono classificati in tre forme in base alle tempistiche di presentazione: una *early onset* (prima giornata di vita) determinata dall'assunzione di farmaci da parte della mamma durante la gravidanza (warfarin, antiepilettici come fenobarbital o carbamazepina, antitubercolari o alcuni antibiotici come le cefalosporine) una forma classica (2-7 gdv) e una forma tardiva (da 2 fino a 12 settimane).

Clinica

Nella forma classica si hanno di solito sanguinamenti del tratto gastrointestinale,



del moncone ombelicale o in sede di prelievo mentre nella forma tardiva sono frequenti i sanguinamenti intracranici, solitamente gravi con sequele neurologiche importanti e una mortalità intorno al 10%.

I sintomi di presentazione, quindi, possono essere molto vari, da aspecifici come irritabilità, sonnolenza, vomiti e ipoalimentazione a più suggestivi di un deficit coagulativo come epistassi, ematuria o presenza di sangue nelle feci.

Agli esami si riscontra allungamento di INR e APTT con fibrinogeno e piastrine nella norma.

Profilassi

La profilassi con vitamina K è uno standard di cura neonatale da ormai vari decenni e la sua efficacia nella prevenzione delle emorragie dovute a deficit di vitamina K è sostenuta da numerose evidenze. Tuttavia, l'incidenza di tale patologia sembrerebbe in aumento negli ultimi anni a causa del crescente rifiuto dei genitori ad accettare la profilassi o la sua esecuzione di essa per via intramuscolare. Da segnalare che i genitori che rifiutano la profilassi hanno una probabilità più alta di rifiutare anche le vaccinazioni e in generale le terapie mediche proposte.

Le evidenze mostrano un'ottima efficacia della somministrazione di 1 mg per via intramuscolare entro 6 ore dalla nascita nella prevenzione della forma classica e in buona parte anche di quella tardiva. Nei neonati con peso inferiore a 1500g la dose dovrebbe essere 0.3-0.5mg/kg. Non vi è concordanza invece sulle dosi e sulla durata di somministrazione di vitamina K per via orale, tale modalità di assunzione non consente una formazione di depositi stabile e prevedibile, pertanto, questa modalità è meno efficace e andrebbe evitata il più possibile.

Se proprio non fosse possibile la somministrazione IM uno schema di somministrazione per bocca potrebbe essere 2 mg alla nascita seguiti da 50 microgrammi/die per le prime 13 settimane di vita oppure per migliorare la compliance in 3 dosi da 2 mg alla nascita, a 4-6 giorni e a 4-6 settimane o ancora 2 mg di vitamina K per via orale alla nascita e una dose settimanale di 1 mg per via orale per 3 mesi.

Altri casi di deficit di vitamina K

È possibile riscontrare un deficit di vitamina K anche nei bambini più grandi, in caso di patologie che ne alterino l'assorbimento intestinale o il suo utilizzo a livello epatico, ad esempio:

- malassorbimento (FC, Celiachia, MICI, intestino corto);
- insufficienza pancreatica;
- colestasi (atresia biliare, colangite biliare primitiva, colangite sclerosante);
- insufficienza epatica (in questo caso ci sarà anche una riduzione del fattore V);
- CID, SEU (oltre ai fattori V e VII ridotti ci saranno anche una riduzione di fibrinogeno, piastrine ed emoglobina);
- adolescente con disturbo restrittivo dell'alimentazione.

Nei bambini più grandi la supplementazione prevede dosaggi differenti a seconda della patologia e dell'INR. Alcuni schemi prevedono se $INR \geq 1.5$ una prima dose da carico IM (2-5 mg) e poi una dose giornaliera orale che varia dai 2.4 mg ai 15 mg/die a seconda dell'età e della fonte.

	Vitamina K (microg/kg)
Lattanti 6-12 mesi	10
Bambini 1-3 anni	50
Bambini 4-6 anni	65
Bambini 7-10 anni	90
Bambini 11-14 anni	130
Bambini 15-17 anni	140

Tabella 1. Livelli di assunzione di riferimento Società Italiana di Nutrizione Umana-SINU, 2014.

	Dose giornaliera di vitamina K
≤ 2 anni	0.3 mg/kg
2-7 anni	5 mg
≥ 7 anni	5-10 mg

Tabella 2. Supplementazione di vitamina K nei pazienti con fibrosi cistica secondo le linee guida del *Royal Brompton Hospital*, 2023.

- **PT allungato con apTT nei limiti di norma:** bisogna pensare al deficit di fattore VII, talora secondario al deficit di vitamina K.

SANGUE CHE COAGULA TROPPO: LA TROMBOSI VENOSA CEREBRALE

La trombosi venosa cerebrale (CVT) nei pazienti pediatrici è spesso associata a infezioni della testa o del collo (più comuni nei bambini rispetto agli adulti): in particolare, circa il 50% dei casi pediatrici di CVT è correlato a infezioni, in confronto al 10% negli adulti. Si ritiene che l'evento trombotico in corso di infezioni locali otogene (già favorito dalla prossimità della cavità timpanica e delle celle aeree dell'osso temporale ai seni della dura madre) venga scatenato dal rilascio di citochine infiammatorie e dall'attivazione della cascata della coagulazione in risposta all'infezione. Tuttavia, poche sono le informazioni specifiche su questo argomento, in particolare riguardo al trattamento più appropriato da mettere in atto, e le linee guida attuali non sono sempre concordi: infatti, l'*American Society of Hematology* dà indicazione a effettuare terapia con anticoagulante a tutti i bambini con CVT, mentre l'*American Heart Association* suggerisce di basare la propria decisione terapeutica su discussioni multidisciplinari, soprattutto nei casi legati a otiti o mastoiditi.

Clinica

I sintomi principali comprendono forte cefalea (il più comune), otalgia, febbre intermittente, vomito, dolore o rigidità al collo, papilledema, e deficit neurologici



focali. Uno studio ha evidenziato una prevalenza di otomastoiditi (80%), seguite da infezioni del sistema nervoso centrale (28%) e sinusite (24%). Solo nel 46% le colture identificano un agente microbico responsabile (soprattutto *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* e, in associazione significativamente rilevante, *Fusobacterium necrophorum*).

Diversi studi hanno evidenziato la presenza all'imaging di anomalie anatomiche dei seni venosi, con asimmetria di drenaggio, favorenti la formazione di trombosi e correlate, inoltre, al maggior rischio di propagazione delle trombosi in altri distretti per l'assenza di valvole. Non necessariamente sono associati fattori di rischio addizionali (come trombofilie ereditarie o uso di contraccettivi orali): in particolare, stati di trombofilia sono risultati essere associati in percentuale variabile a seconda dei diversi studi, ma si raccomanda di effettuare in ogni caso gli appropriati esami di approfondimento (assetto della coagulazione comprensivo di proteina C e S, anticorpi antifosfolipidi e omocistinenemia e ricerca di mutazioni protrombotiche come fattore V di Leiden, protrombina 20210 e MTHFR). In media il periodo di tempo tra l'insorgenza dei sintomi e il ricovero in ospedale è stato di circa 11 giorni: è importante una diagnosi il più possibile tempestiva, in considerazione dei gravi esiti neurologici che questi pazienti possono avere. L'esame strumentale raccomandato è la risonanza magnetica (più sensibile e specifica rispetto alla TC), sebbene la sua disponibilità in un setting di emergenza non sia sempre immediata.

Terapia

Non sono ancora disponibili in letteratura studi controllati riguardo quale sia la miglior gestione terapeutica delle trombosi del seno cavernoso correlate a infezioni otogene. Il ruolo del trattamento chirurgico è stato notevolmente ridotto nel tempo, particolarmente nei casi di trombosi associate a mastoiditi non erosive.

Per quanto riguarda il trattamento anticoagulante, è stato dimostrato che l'uso di eparina a basso peso molecolare previene gli eventi tromboembolici, riduce il rischio di morte e di danno neurologico grave e riduce la recidiva di trombosi entro sei mesi. Oggi l'approccio più condiviso (e raccomandato da neurologi ed ematologici pediatrici) è quello di avviare terapia anticoagulante con un'eparina a basso peso molecolare, generalmente **enoxaparina sodica**, seguita da un anticoagulante orale, solitamente **rivaroxaban**, con una buona risposta ed evidenza di ricanalizzazione del vaso affetto a 6 mesi (in media 2-5 mesi).

Nei primi mesi di vita il dosaggio terapeutico di enoxaparina è di 150 UI/kg per 2 volte al giorno, mentre per la profilassi la posologia è di 150 UI/Kg/die in monosomministrazione giornaliera. Successivamente il dosaggio terapeutico di enoxaparina è 100 UI/Kg per 2 volte al giorno, mentre il dosaggio profilattico è 100 UI/Kg in monosomministrazione giornaliera.

Durante la terapia con enoxaparina è indicato il monitoraggio dell'attività anti-Xa che dovrebbe essere compresa in un range tra 0.5 e 1 U/ml a 2-6 ore dalla somministrazione.

La durata ottimale della terapia anticoagulante non è stata ancora ben definita, ma alcuni autori suggeriscono di iniziarla il prima possibile e proseguire per almeno 2-3 mesi, personalizzando le tempistiche in base a eventuali fattori di rischio del paziente (compresi quelli evidenziati dallo screening trombofilico raccomandato) e all'estensione della trombosi, impostando un adeguato follow-up che valuti il giusto equilibrio tra rischio trombotico ed emorragico, specialmente in contesti chirurgici in cui la gestione della terapia anticoagulante è più delicata. I dati a disposizione della letteratura hanno evidenziato, in generale, che la terapia anticoagulante è vantaggiosa in questi pazienti, con esiti clinici favorevoli e tassi di complicazioni emorragiche e trombotiche contenuti. Tuttavia, la popolazione di studio è relativamente piccola e ulteriori ricerche sono necessarie per stabilire linee guida più definitive, con un'adeguata significatività statistica della letteratura.

Bibliografia di riferimento

Del Monte et al, Le prove coagulative nel bambino che sanguina (prima parte), *Medico e Bambino* 4/2023, doi: 10.53126/MEB42249.

Romano et al, Le prove coagulative nel bambino che sanguina (prima parte), *Medico e Bambino* 5/2023, doi: 10.53126/MEB42307.

Ramenghi et al., Un PTT lungo “per caso”, *Medico e Bambino* 6/2011.

AICE: Linee guida Malattia di Von Willebrand 2024: <https://aiceonline.org/wp-content/uploads/2024/05/LG-vWD-diagnosi-R4.pdf>, https://aiceonline.org/wp-content/uploads/2024/05/LG-C0017-AICE-SISET_Terapia-vWD.pdf.

Rakesh Kumar Pilania et al, Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus in children: report of two cases and systematic review of the literature, 2018, *Rheumatology International*, <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4127-9>.

Baris Malbora & Eris Bilaloglu, Lupus Anticoagulant Positivity in Pediatric Patients With Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time: A Single-Center Experience and Review of Literature, 2015, *Pediatric Hematology and Oncology*, 32:7, 495-504, DOI: 10.3109/08880018.2015.1065302.

Kotowski, M., Szydłowski, J. Otogenic Cerebral Sinus Thrombosis in Children: A Narrative Review. *Neurol Ther* 12, 1069–1079 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00499-0>.

Effect of vitamin K administration on acarboxy prothrombin (PIVKA-II) levels in newborns - PubMed [Internet]. [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2862419/>.

Löwensteyn YN, Jansen NJG, van Heerde M, Klein RH, Kneyber MCJ, Kuiper JW, et al. Increasing the dose of oral vitamin K prophylaxis and its effect on bleeding risk. *Eur J Pediatr*. 2019;178(7):1033–42.

Von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Mar;88(2):F109-112.



- Laubscher B, Bänziger O, Schubiger G, Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phylloquinone doses: results of a 6-year (2005-2011) surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr*. 2013 Mar;172(3):357–60.
- Loyal J, Shapiro ED. Refusal of Intramuscular Vitamin K by Parents of Newborns: A Review. *Hosp Pediatr*. 2020 Mar;10(3):286–94.
- Hand I, Noble L, Abrams SA. Vitamin K and the Newborn Infant. *Pediatrics*. 2022 Mar 1;149(3):e2021056036.
- Zurynski Y, Grover CJ, Jalaludin B, Elliott EJ. Vitamin K deficiency bleeding in Australian infants 1993-2017: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Arch Dis Child*. 2020 May;105(5):433–8.
- Araki S, Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients*. 2020 Mar 16;12(3):780.
- Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, Thukral A, Agarwal R, Paul VK. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol*. 2016 May;36(Suppl 1):S29–35.
- Jullien S. Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC Pediatr*. 2021 Sep 8;21(Suppl 1):350.
- Kotowski, M., Szydłowski, J. Otogenic Cerebral Sinus Thrombosis in Children: A Narrative Review. *Neurol Ther* 12, 1069–1079 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00499-0>
- Sánchez van Kammen M, Male C, Connor P, Monagle P, Coutinho JM, Lensing AWA; EINSTEIN-Jr CVT investigators. Anticoagulant Treatment for Pediatric Infection-Related Cerebral Venous Thrombosis. *Pediatr Neurol*. 2022 Mar;128:20-24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.011. Epub 2021 Dec 28. PMID: 35032886.
- Monagle, P., & Newall, F. (2018). Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 2018(1), 399–404. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1->
- Young, G. et al, EINSTEIN-Jr. Phase 3 Investigators (2020). Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An Einstein-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(7), 1672–1685. [https://doi.org/10.1111/jth.14813-](https://doi.org/10.1111/jth.14813)
- Steven W. et al, Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. *BLOOD* (aprile 2024) [https://doi.org/10.1182/blood.2023021832-](https://doi.org/10.1182/blood.2023021832)

SEGRETI, TRUCCHI DEL MESTIERE, ESAMI DA VALORIZZARE, ESAMI DA DIMENTICARE IN NEFROLOGIA PEDIATRICA: NON SOLO E NON SEMPRE INFEZIONE URINARIA

*Confronto F. Emma, M. Pennesi
A cura di E. Canepari, S. De Pra*

Nell'ambito pediatrico, una delle patologie nefrologiche più comuni con cui ci confrontiamo, sia in Pronto Soccorso che in ambulatorio, è sicuramente l'infezione delle vie urinarie (IVU), il cui workup diagnostico è ben definito. Esistono però numerose altre condizioni la cui diagnosi richiede approcci più avanzati, esami innovativi e complessi e su cui c'è ancora spazio di intervento. Di seguito illustriamo le principali novità nella diagnosi di alcune altre patologie nefrologiche di comune interesse.

La **sindrome di Alport (AS)** è una malattia genetica caratterizzata da coinvolgimento renale (ematuria, proteinuria, ipertensione fino all'insufficienza renale), spesso associata a sordità neurosensoriale e, meno comunemente, ad anomalie oculari. La causa risiede in una mutazione genetica che interessa il collagene di tipo IV. La diagnosi di AS può essere difficile specialmente nelle prime fasi quando l'unico segno clinico è l'ematuria isolata in assenza di altri indicatori di disfunzione renale.

Un recente articolo, pubblicato su *Pediatric Nephrology* nel 2020, propone un approccio più "aggressivo" nella diagnosi. In particolare, in casi di ematuria glomerulare isolata persistente, con complemento normale e sierologia negativa, sono consigliati da subito i test genetici se la storia clinica (sordità neurosensoriale bilaterale, lenticone anteriore o maculopatia) o familiare (familiarità per insufficienza renale cronica o ematuria) sono suggestive di sindrome di Alport. Se la storia familiare o clinica non è suggestiva, oppure se l'esame genetico risulta nella norma o indica una variante benigna o a significato incerto, si consiglia invece di eseguire una biopsia renale.

Questo approccio diagnostico sarebbe giustificato dal fatto che l'avvio precoce del trattamento con ACE inibitori, soprattutto per alcune categorie di pazienti, ritarda la progressione del danno renale e posticipa anche di decenni l'insufficienza di insufficienza renale. In particolare, le categorie di pazienti in cui iniziare un trattamento precoce sono: maschi con forme di AS autosomica recessiva e X linked (subito alla diagnosi, anche prima della comparsa di proteinuria), femmine con forme di AS X linked (alla comparsa di microalbuminuria) e pazienti con AS autosomica dominante (alla comparsa di microalbuminuria)¹.



La **sindrome nefrosica (SN)** è causata da una disfunzione della barriera di filtrazione glomerulare spesso secondaria a condizioni quali glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS), glomerulonefrite membranosa (MGN), glomerulonefrite a lesioni minime. La SN è caratterizzata da alti livelli urinari e bassi livelli sierici di proteine. Attualmente la diagnosi richiede biopsie renali invasive, non sempre in grado di distinguere facilmente tra MCNS e FSGS. I miRNA sono RNA non codificanti di circa 20 nucleotidi coinvolti nella regolazione genica e quindi in vari processi cellulari e molecolari, tra cui proliferazione e apoptosi. Gli studi dimostrano che possono essere trovati nel sangue e nelle urine, rendendoli promettenti biomarcatori non invasivi. Essi potrebbero rivelarsi validi non solo come strumento diagnostico, ma anche nel fornire indicazioni sui meccanismi di malattia e sui potenziali trattamenti. Uno studio appena pubblicato su *International Journal of Molecular Sciences* esplora il potenziale di questi marker nella sindrome nefrosica. Ad esempio, i miR-30a-5p, miR-151-3p, miR-150, miR-191 e miR-19b sono risultati elevati nel siero dei pazienti con SN. I miRNA urinari, come il miR-30a-5p e il miR-23b-3p, sono stati collegati alla gravità della proteinuria, rendendoli utili per monitorare la progressione di malattia e la risposta al trattamento. Nella FSGS, il miR-135a è stato identificato come fattore contribuyente alla lesione dei podociti, mentre altri miRNA, come il miR-150, sono stati collegati all'infiammazione e alla fibrosi. Nella MGN, il profilo dei miRNA ha rivelato alterazioni nei miR-217 e nei miR-130a-5p, entrambi in grado di svolgere un ruolo nella patogenesi, influenzando l'apoptosi cellulare. Nel complesso, lo studio supporta l'idea che i microRNA possano rivoluzionare il modo in cui la sindrome nefrosica viene diagnosticata e monitorata, conducendo potenzialmente a strategie terapeutiche più personalizzate²

L'**idronefrosi**, con o senza dilatazione ureterale, è una malattia urologica comune nei pazienti pediatrici, spesso causata da un'ostruzione congenita delle vie urinarie come l'ostruzione della giunzione ureteropielica (UPJO), l'ostruzione della giunzione ureterovesicale (UVJO), il reflusso vescico-ureterale (VUR) e le valvole uretrali posteriori (PUV). L'idronefrosi grave, se non trattata, provoca un danno progressivo al rene. La valutazione di funzionalità del singolo rene (SKF) è fondamentale per determinare il trattamento nei pazienti pediatrici con idronefrosi. Tradizionalmente, la scintigrafia renale (RS) è stata il gold standard per questa misurazione. Tuttavia, vi è un crescente interesse per l'utilizzo della uro risonanza magnetica (URO-RM)³.

La URO-RM rappresenta spesso un'alternativa priva di radiazioni e non invasiva quando i metodi di imaging standard non sono sufficienti. Essa offre informazioni sia anatomiche che funzionali su reni, ureteri e vescica, rendendola utile

per valutare condizioni come anomalie congenite e ostruzioni del tratto urinario. Nell'idronefrosi la URO-RM può aiutare a differenziare le cause ostruttive e non ostruttive, soprattutto in presenza di risultati contrastanti di altri esami. Uno studio cinese ha valutato se l'utilizzo della URO-RM possa essere una valida alternativa alla RS nella stima della SKF nei bambini con idronefrosi. Lo studio ha coinvolto 75 pazienti pediatrici con idronefrosi che sono stati sottoposti a URO-RM e RS entro due settimane dalla diagnosi effettuata con ecografia o altre modalità di imaging. I ricercatori hanno confrontato il SKF determinato dalla RS con dei parametri ottenuti in URO-RMN (*split kidney parenchyma volume* (SKPV), l'analisi della texture renale)⁴.

È stata riscontrata una forte correlazione tra SKPV misurato dall'URO-RM e SKF misurato da RS ($p < 0.001$). Anche l'analisi della texture si è dimostrata promettente, in particolare il parametro di disomogeneità, sebbene la sua correlazione fosse più debole rispetto a SKPV ($r = -0,68$).

In conclusione, la URO-RM è risultata un'alternativa valida alla RS per misurare la SKF nei pazienti pediatrici con idronefrosi. Fornisce dettagli anatomici ad alta risoluzione senza l'esposizione alle radiazioni associata alla RS, rendendola particolarmente preziosa in ambito pediatrico³.

La diagnosi di **glomerulonefrite post-streptococcica (PSGN)** è fortemente supportata da elementi clinici, soprattutto quando c'è una storia di recente infezione da streptococco di gruppo A (GAS) testimoniata da positività del tampone antigenico rapido o colture faringee o da evidenza clinica di impetigine.

Titoli sierici elevati contro le proteine del GAS sono stati a lungo utilizzati per indicare una possibile infezione. Tra questi, i titoli di antistreptolisina O (ASO) sono i più comunemente utilizzati. I titoli di ASO in genere raggiungono il picco circa 2-4 settimane dopo un episodio di faringite e rimangono elevati per diversi mesi. Tuttavia, l'uso dei titoli di ASO nella pratica clinica comune presenta dei limiti: spesso non vengono controllati in serie per documentarne un aumento, ma quasi universalmente vengono ottenuti una sola volta, al momento della presentazione dei sintomi nefritici. Il timing del prelievo potrebbe essere tuttavia troppo precoce nel decorso della PSGN, conducendo a un falso-negativo. Anche nei pazienti trattati con antibiotici anti streptococcici o quelli con pregressa impetigine, i titoli anticorpali potrebbero risultare falsamente negativi. Infine, titoli di ASO possono persistere elevati in una fase di convalescenza, fino a 6 mesi.

Anche i titoli contro altri antigeni del GAS possono essere utilizzati per formulare la diagnosi, soprattutto se controllati in combinazione con i titoli di ASO. Altri marcatori di infezione possono essere i livelli DNase B, che però, a differenza dell'ASO, diventano elevati anche in caso di infezioni piodermiche. Il con-



trollo di più titoli di antigeni GAS ha una maggiore specificità rispetto a un singolo test antigenico. Esistono diversi test disponibili in commercio che controllano più titoli di antigene, ma anche questi hanno un'alta percentuale di falsi negativi (25%-50%). L'esame di maggior valore diagnostico nella PSGN, così come nella maggior parte delle altre glomerulonefriti post infettive, è il C3 sierico, soprattutto perché il C3 ha un ruolo nella patogenesi della malattia. I livelli di C3 sono ridotti in oltre il 90% dei casi di PSGN. Questa diminuzione tende a verificarsi anche prima dello sviluppo dei sintomi della nefrite e persiste fino a 8 settimane. Di conseguenza, un basso livello di C3 è spesso concomitante a sintomi nefritici di nuova insorgenza. Diverse glomerulonefriti possono associarsi ad ipocomplementemia, ma un'ipocomplementemia solo transitoria, come quella osservata nella PSGN, è praticamente diagnostica della malattia. Naturalmente, al momento della presentazione non si sa se l'ipocomplementemia sarà transitoria. Nella PSGN, inoltre, la via alternativa del complemento è attiva, ma altri componenti della via totale, come il C4, non vengono consumati. Pertanto, il controllo dei livelli di C3 e C4 può aiutare a differenziare alcune delle altre possibili diagnosi. È interessante notare che, nonostante l'utilità diagnostica di questi test di laboratorio, né l'entità del consumo del C3 né il picco dei titoli di ASO correlano con la gravità della malattia della PSGN⁵.

Bibliografia

1. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020, Clifford E. Kashtan & Oliver Gross.
2. MicroRNAs as Biomarkers for Nephrotic Syndrome, Kenji Tsuji, Shinji Kitamura and Jun Wada.
3. Non-contrast-enhanced magnetic resonance urography for measuring split kidney function in pediatric patients with hydronephrosis: comparison with renal scintigraphy. Kangwen He, Dongyi Wan, Shichao Li, Guanjie Yuan, Mengmeng Gao, Yunfeng Han, Zhen Li, Daoyu Hu, Xiaoyan Meng, Yonghua Niu.
4. MR urography in children and adolescents: techniques and clinical applications. Jonathan R. Dillman, Andrew T. Trout, Ethan A. Smith).
5. Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis: The Most Common Acute Glomerulonephritis. René G. VanDeVoorde III).

INTEGRATORI, PROBIOTICI, NUTRACEUTICI, VERMI, INSETTI, NOVEL FOOD E ALTRE STRANE PAROLE

Confronto R. Defez, G. Di Leo

A cura di L. Colussi e D. Atti

Gli **integratori** sono prodotti che contengono nutrienti o altre sostanze utili per il corpo umano, spesso in forma concentrata, e vengono assunti per integrare la dieta. Possono contenere vitamine, minerali, aminoacidi, acidi grassi, fibre, estratti vegetali, o altre sostanze con effetto nutrizionale o fisiologico. Secondo la normativa che li disciplina, si definiscono integratori alimentari *i prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate* (Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n.169)¹.

La reale necessità di assumere integratori rappresenta un argomento piuttosto attuale. Diversi studi sostengono che se questi non necessari per un corretto funzionamento del corpo o se non vi è una reale carenza di nutrienti, non c'è alcuna evidenza scientifica che documenti il beneficio di una extra-assunzione sotto forma di integratori alimentari. Quindi, l'utilizzo di integratori alimentari è limitato alla prevenzione della malnutrizione per difetto.

La loro presunta valenza salutistica nel promuovere il benessere fisico, nel ritardare l'invecchiamento e nella prevenzione di patologie cardiovascolari non è ancora stata dimostrata. La *Task Force* dei servizi preventivi degli Stati Uniti conclude che non ci sono prove sufficienti per valutare il rapporto rischio/beneficio sull'uso di integratori (ad esempio beta-carotene e vitamina E) per la prevenzione delle malattie cardiovascolari o neoplastiche². Inoltre, un ampio studio randomizzato in doppio cieco disegnato per valutare formalmente l'efficacia degli integratori sulle abilità mentali in un campione di circa 6.000 persone sane dal punto di vista cognitivo, ha evidenziato l'assenza di benefici rispetto al placebo nel migliorare memoria e concentrazione in un periodo di osservazione di oltre 10 anni³.

In linea generale quindi un'alimentazione corretta ed equilibrata in individui sani mette al sicuro da rischi di carenza, soprattutto per quanto riguarda le vitamine idrosolubili, che sono le sostanze che vengono più ampiamente integrate, specialmente durante il periodo invernale. Per questo motivo è importante chiarire che le indicazioni a sostegno dell'utilizzo dei tanti prodotti in commercio oggi non sono quasi mai supportate da adeguate evidenze scientifiche⁴.



I **probiotici** sono microrganismi vivi che, se assunti in quantità adeguata, apportano benefici alla salute dell'ospite, principalmente migliorando l'equilibrio della flora intestinale. Si tratta prevalentemente di batteri appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, ma anche di alcuni lieviti. I probiotici possono contribuire alla salute digestiva, supportare il sistema immunitario e prevenire o alleviare alcune patologie gastrointestinali, come diarrea o sindrome dell'intestino irritabile⁵.

L'articolo della *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) fornisce una dichiarazione di consenso sui cibi fermentati, definendoli come alimenti prodotti attraverso la crescita microbica desiderata e conversioni enzimatiche dei componenti alimentari. La dichiarazione distingue i cibi fermentati dai probiotici, specificando che i primi non necessariamente contengono microrganismi vivi al momento del consumo. Inoltre, evidenzia il potenziale beneficio per la salute, anche se sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio i meccanismi alla base di questi effetti positivi⁶. L'attività microbica durante le fermentazioni alimentari determina l'arricchimento e/o la rimozione di composti che influenzano la composizione nutrizionale del prodotto alimentare finale, ad esempio i microrganismi possono ridurre le concentrazioni di monosaccaridi e disaccaridi altamente calorici presenti nel latte, nella carne e nei vegetali attraverso vie cataboliche, contribuendo alla riduzione l'indice glicemico e migliorando di conseguenza la tollerabilità degli alimenti (ad esempio, il lattosio nei latticini, i fruttani nel grano o il raffinoso, lo stachiosio e il verbascosio nella soia e nei legumi). La fermentazione può inoltre portare all'idrolisi di polisaccaridi, proteine o grassi, aumentandone così la digestione degli alimenti⁷. Si verificano anche altre trasformazioni enzimatiche con importanti implicazioni nutrizionali, tra cui reazioni di disintossicazione e la rimozione di fattori antinutritivi (per esempio, l'inattivazione dell'inibitore della tripsina nella soia e dell'acido fitico in cereali come il sorgo)⁸.

Tuttavia questo ambito apre a innumerevoli sfide, in quanto non vengono fornite ai consumatori informazioni relative gli aspetti critici (ad esempio, percentuale di grassi, percentuale di proteine o contenuto microbiologico) o sulle proprietà nutrizionali/specifiche degli alimenti fermentati.

I **nutraceutici**, ad oggi, non hanno una definizione specifica distinta da quella di altre categorie di prodotti alimentari, come ad esempio gli integratori alimentari, i prodotti erboristici e gli alimenti arricchiti. Sono sostanze derivate da alimenti che, oltre al loro valore nutrizionale, offrono benefici per la salute. Possono includere vitamine, minerali, antiossidanti, probiotici e altri composti bioattivi. Recentemente sono stati condotti molti studi per valutarne la sicurezza, l'effica-

cia e la regolamentazione. A differenza dei farmaci, non sono soggetti a regolamentazioni rigorose, quindi la loro efficacia e sicurezza possono variare. L'articolo *Nutraceuticals: Pharmacologically Active Potent Dietary Supplements* discute il ruolo dei nutraceutici come elementi bioattivi, che offrono benefici sia nutrizionali che medicinali, in particolare possono aiutare nella prevenzione e trattamento di malattie croniche come il cancro, le malattie cardiovascolari e il diabete. Inoltre possono migliorare la funzione immunitaria, la salute mentale e fornire supporto durante la gravidanza. Tuttavia bisogna sottolineare che i nutraceutici non possono sostituire i farmaci, ma possono essere un valido strumento di prevenzione e di aiuto nella terapia di alcune condizioni patologiche⁹.

I **novel food** sono alimenti o ingredienti alimentari derivati da fonti innovative, prodotti sviluppati tramite nuove tecnologie o alimenti tradizionali provenienti da Paesi non europei. I nuovi alimenti sono disciplinati dal Regolamento (UE) 2015/2283 (ex Regolamento (CE) n. 258/97) e questo concetto include tutti gli alimenti non utilizzati in misura importante per il consumo umano nell'UE prima del 15 maggio 1997. Prima di essere immessi sul mercato, i novel food devono essere valutati e autorizzati per garantirne la sicurezza. Esempi comuni sono alghe, insetti e ingredienti ricavati da piante esotiche. I risultati degli studi indicano che gli estratti sono uno dei gruppi più numerosi tra i nuovi alimenti, con 26 estratti attualmente autorizzati e di questi 23 possono essere utilizzati negli integratori alimentari: si tratta di fonti concentrate di sostanze nutritive. L'uso di sostanze di origine vegetale è comune nella produzione di integratori alimentari, che hanno conosciuto una rapida crescita, in particolare quelli a base di prodotti botanici ed estratti di piante. Questa rapida crescita ha fatto sì che i potenziali effetti benefici o avversi associati al loro consumo siano diventati oggetto di studio in numerosi studi scientifici. I benefici più interessanti riguardano l'utilizzo di alcuni di questi estratti nelle malattie cardiovascolari (estratto di fagioli neri fermentati, estratto di foglie di erba medica), nell'artrite reumatoide (estratto di germe di grano fermentato), nei disturbi del metabolismo (estratto di germe di grano fermentato, mirtillo rosso), disturbi dell'apparato digerente (estratto di foglie di erba medica), infezioni del tratto urinario (estratto di mirtillo rosso), cancro alle ovaie (fucoidano estratto dal *Fucus vesiculosus*), depressione indotta da stress (estratto di tre radici vegetali: *Cynanchum wilfordii* Hemsley, *Phlomis umbrosa* Turcz, e *Angelica gigas* Nakai) e in molte altre condizioni. In conclusione, questi estratti potrebbero essere utilizzati come nuovi ingredienti in prodotti funzionali come alimenti funzionali, integratori alimentari e persino nutraceutici per integrare la dieta quotidiana e contribuire al mantenimento di un adeguato stato di salute. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per dimostrare e confermare



chiaramente questi risultati preliminari, poiché la maggior parte degli studi presenti nella letteratura scientifica sono stati condotti in vitro¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n.169).
2. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;327(23):2326-2333. doi:10.1001/jama.2022.8970.
3. Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(12):806-814. doi:10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00006.
4. Nobili A, Pasina L. Cosa sono gli integratori alimentari? Servono davvero? Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri; 24/07/2020; <https://www.marionegri.it/magazine/integratori-alimentari>.
5. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335-1340. doi:10.4014/jmb.1906.06064.
6. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(3):196-208. doi:10.1038/s41575-020-00390-5.
7. Giraffa G. Studying the dynamics of microbial populations during food fermentation. *FEMS Microbiol Rev*. 2004;28(2):251-260. doi:10.1016/j.femsre.2003.10.005.
8. Avilés-Gaxiola S, Chuck-Hernández C, Serna Saldívar SO. Inactivation Methods of Trypsin Inhibitor in Legumes: A Review. *J Food Sci*. 2018;83(1):17-29. doi:10.1111/1750-3841.13985
9. Chandra S, Saklani S, Kumar P, Kim B, Coutinho HDM. Nutraceuticals: Pharmacologically Active Potent Dietary Supplements. *Biomed Res Int*. 2022;2022:2051017. Published 2022 Jul 4. doi:10.1155/2022/2051017.
10. López-Rodríguez R, Domínguez L, Fernández-Ruiz V, Cámara M. Extracts Rich in Nutrients as Novel Food Ingredients to Be Used in Food Supplements: A Proposal Classification. *Nutrients*. 2022;14(15):3194. Published 2022 Aug 4. doi:10.3390/nu14153194.

A DENTI STRETTI... OVVERO: MALOCCLUSIONI O GIÙ DI LÌ

Confronto V. Luppieri, M. Ceschi

A cura di F. Grazian, F. Zanin

La respirazione orale è una delle più comuni abitudini potenzialmente dannose presenti nei bambini. Spesso deriva da un'ostruzione delle vie aeree superiori dovuta a varie condizioni patologiche quali l'ipertrofia delle adenoidi e/o delle tonsille, che risulta essere spesso il principale fattore eziologico della respirazione orale nei bambini, ed in secondo luogo ad altre condizioni infiammatorie come la rinite allergica, rinite cronica, sinusite o anatomiche come polipi nasali, deviazione del setto nasale, ipertrofia dei turbinati.

Il mantenimento di una respirazione orale non corretta per lungo tempo può provocare uno sviluppo dentale e maxillofaciale anormale e incidere sulla salute del sistema dentofacciale.

Chi respira con la bocca può infatti presentare diversi pattern di crescita e malocclusione.

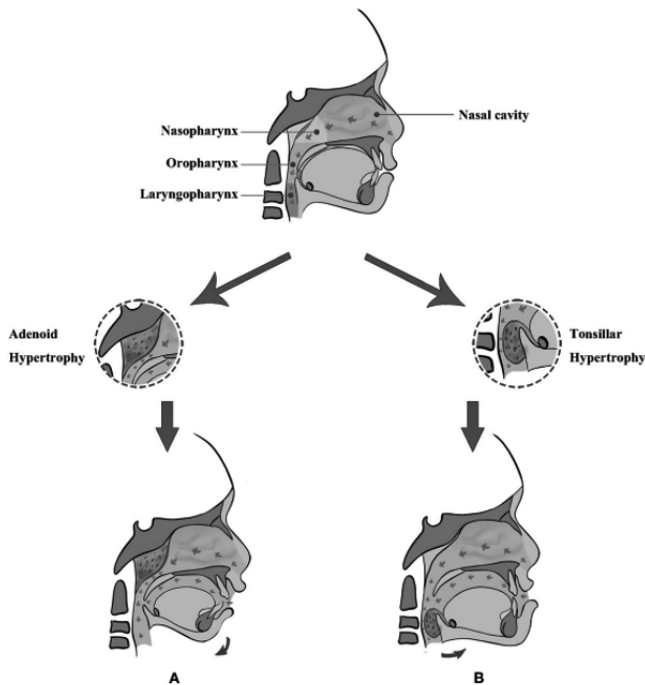


FIGURE 1

Mouth breathing resulted from adenoid hypertrophy or tonsillar hypertrophy may have different impact on dentofacial development in children. (A) Adenoid hypertrophy may lead to Class II malocclusion with an increased overjet and clockwise rotated mandible. (B) Tonsillar hypertrophy may result in mandibular protrusion, Class III malocclusion, and a tendency of anterior teeth crossbite.



In aggiunta, respirare attraverso il cavo orale può avere effetti negativi sulla salute orale, aumentando il rischio di sviluppare carie e malattie parodontali. Molti studi riportano che i bambini con respirazione orale cronica hanno un maggiore rischio di carie, infatti, quando l'aria entra attraverso la bocca, la saliva, che normalmente contribuisce alla stabilità del PH nell'ambiente orale e alla prevenzione della carie dentale, evapora e provoca una diminuzione dell'umidità nella cavità orale.

Considerato il ruolo preponderante dell'ipertrofia adenotonsillare nel causare respirazione orale nei bambini l'intervento di adenotonsillectomia può favorire la normalizzazione della respirazione e inibire o addirittura invertire lo sviluppo della deformità dentofacciale durante il periodo di crescita. Inoltre, visto la frequente necessità di un secondo intervento chirurgico dopo adenoidectomia o tonsillectomia, che può essere dovuto a fenomeni compensatori di ipertrofia del tessuto linfoide residuo, è preferibile rimuoverne entrambi i tessuti linfoide allo stesso tempo in un unico intervento.

Infine, uno screening precoce delle abitudini viziate di respirazione nei bambini potrebbe aiutare ad interromperle prima dello scatto di crescita evitando così possibili effetti negativi.

La malocclusione è una condizione dento-facciale molto comune che colpisce la masticazione, l'estetica e la funzionalità orale nei bambini. La malocclusione può manifestarsi in diverse forme e con una prevalenza variabile, stimata tra il 20% e il 100% a seconda della popolazione considerata. Essa può derivare da fattori genetici, come la predisposizione familiare, e ambientali, come le abitudini orali e le condizioni di salute.

1. Carie dentali (ECC)

Le carie, in particolare la carie infantile precoce (ECC), rappresentano una delle malattie croniche più diffuse tra i bambini. L'alta incidenza di carie è spesso attribuibile a scarse abitudini alimentari e di igiene orale, nonché alla predisposizione anatomica dei denti decidui. Se non trattate, le carie possono causare dolore, difficoltà nella masticazione e asimmetria oclusale. È fondamentale che i pediatri e i dentisti pediatrici lavorino insieme per implementare strategie di prevenzione, come l'educazione all'igiene orale e la fluoroprofilassi.

2. Lesioni pulpare e periapicale

Le lesioni pulpare e periapicale nei denti decidui possono derivare da infezioni batteriche, spesso causate da carie avanzate. Queste condizioni non solo compromettono il dente interessato, ma possono anche influenzare lo sviluppo dei denti permanenti, portando a problematiche come eruzioni ectopiche o malformazioni dentali. La conservazione della vitalità pulpare è essenziale per mantenere l'allineamento dentale corretto.

3. Trauma dei denti decidui

Il trauma dentale è una delle emergenze più comuni nella pratica pediatrica. I bambini, specialmente durante l'apprendimento a camminare e correre, sono particolarmente vulnerabili agli infortuni. Le lesioni ai denti decidui, come fratture e lussazioni, possono compromettere lo sviluppo dei denti permanenti, causando disallineamenti e malocclusioni se non gestite correttamente. È vitale che i genitori siano istruiti su come prendersi cura di un dente traumatizzato e quando cercare assistenza dentale.

4. Anomalie di sviluppo

Le anomalie come l'iperdontia, che si manifesta con la presenza di denti extra, possono portare a problemi di eruzione, affollamento dentale e disallineamenti. L'ankilosi, una condizione in cui il dente si fonde con l'osso alveolare, può influenzare la crescita delle arcate dentali e il corretto allineamento dei denti. La diagnosi precoce e la gestione di queste anomalie sono cruciali per evitare complicazioni future.

5. Abitudini orali

Le abitudini orali, come il succhiare il pollice o la respirazione orale, possono avere un impatto significativo sulla crescita maxillo-facciale e sull'occlusione. Abitudini persistenti possono alterare la posizione della lingua e influenzare lo sviluppo delle arcate dentali, portando a malocclusioni come morso aperto o affollamento. Interventi tempestivi, come dispositivi ortodontici e tecniche di modifica comportamentale, sono raccomandati per aiutare i bambini a superare queste abitudini. La gestione della salute orale nei bambini è di fondamentale importanza per prevenire e trattare la malocclusione. È cruciale riconoscere l'impatto di carie, lesioni, traumi, anomalie di sviluppo e abitudini orali. I professionisti della salute devono collaborare per implementare strategie efficaci di prevenzione, trattamento e gestione, assicurando così una dentizione sana e un corretto allineamento dentale per i più giovani. In molti paesi industrializzati, si è assistito ad un declino nella prevalenza della carie dentale tra i bambini rispetto al passato. Questa tendenza alla riduzione della carie può essere attribuita a diversi fattori di cui i più importanti sono miglioramento dell'igiene orale, un approccio più attento al consumo di zucchero, un uso efficace dei fluoruri e programmi di prevenzione attuati nelle scuole. Tuttavia, la carie dentale rimane un grave problema di salute pubblica nella maggior parte dei paesi industrializzati, soprattutto per quei paesi in cui non sono stati stabiliti programmi di prevenzione. La carie dentale ha una patogenesi multifattoriale, i principali fattori coinvolti nell'eziologia di questa malattia sono: batteri cariogeni, carboidrati fermentabili, un dente suscettibile. Diversi studi riportano che la carie è una delle cause più importanti di perdita dello spazio e cambiamento dell'arcata dentale



con alterazione della normale occlusione ed è risaputo che la perdita prematura dei denti possa provocare la perdita dello spazio nell'arcata dentale stessa. La perdita precoce dei denti decidui può compromettere lo "stato armonico" delle arcate dentarie che deriva da una equilibrata crescita mascellare e dentizionale. L'obiettivo dello studio (3) è quello di descrivere la comparsa di carie dentale in un campione di bambini di età compresa tra 3 e 12 anni per studiarne la possibile associazione con la malocclusione. Sono stati studiati 588 pazienti di età compresa tra 3 e 12 anni, con riscontro di una elevata incidenza di carie, 44,6% per i denti decidui e 12,7% per i denti permanenti, il 9,4% dei bambini presentava lesioni cariose avanzate, che necessitavano di estrazione del dente e il 6,6% necessitava di un distanziatore post estrazione. La prevalenza dell'ECC era del 27,4%. Per quanto riguarda il riscontro di malocclusione, la maggior parte dei soggetti aveva una prima classe molare, mentre la terza classe molare era meno frequente (meno del 10%).

Considerata l'elevata incidenza di carie riscontrata gli autori concordano sull'importanza di promuovere una adeguata igiene orale nei bambini per ridurre l'incidenza delle carie ed allo stesso attuare un trattamento ortodontico finalizzato a mantenere lo spazio per i denti permanenti invariato, sia nel caso di estrazioni precoci che di carie interprossimali significative.

Bibliografia di riferimento

- Lin L, Zhao T, Qin D, Hua F, He H. The impact of mouth breathing on dentofacial development: A concise review.
- Zou J, Meng M, Law CS, Rao Y, Zhou X. Common dental diseases in children and malocclusion. *Int J Oral Sci.* 2018 Mar 13;10(1):7.
- Luzzi V, Fabbrizi M, Coloni C, Mastrantoni et al. Experience of dental caries and its effects on early dental occlusion: a descriptive study.
- Lin L, Zhao T, Qin D, Hua F, He H. The impact of mouth breathing on dentofacial development: A concise review. *Front Public Health.* 2022 Sep 8;10:929165. doi: 10.3389/fpubh.2022.929165. PMID: 36159237; PMCID: PMC9498581.
- Luzzi V, Fabbrizi M, Coloni C, Mastrantoni C, et al. Experience of dental caries and its effects on early dental occlusion: a descriptive study. *Ann Stomatol (Roma).* 2011 Jan;2(1-2):13-8. Epub 2011 Jul 18. PMID: 22238717; PMCID: PMC3254384.
- Zou J, Meng M, Law CS, Rao Y, Zhou X. Common dental diseases in children and malocclusion. *Int J Oral Sci.* 2018 Mar 13;10(1):7. doi: 10.1038/s41368-018-0012-3. PMID: 29540669; PMCID: PMC5944594.

**PSICOFARMACI, IN MANO A CHI?
OVVERO: QUALI, QUANDO E PERCHÈ IL PEDIATRA
DOVREBBE SAPER (E SOPRATTUTTO POTER) PRESCRIVERE
I FARMACI PER LA MENTE E LE EMOZIONI**

*Confronto S. Carucci, A. Gagliano
A cura di L. Trapani, M. Persoglia*

L'ISS ha evidenziato come in Italia negli ultimi 10 anni sia raddoppiato il numero di pazienti seguiti per un disturbo del neurosviluppo dell'età evolutiva, coinvolgendo quasi 2 milioni di bambini e ragazzi (circa 1 su 5). Tali disturbi comprendono la disabilità intellettiva, i disturbi del linguaggio, i disturbi dello spettro autistico, i disturbi specifici dell'apprendimento, i disturbi da deficit di attenzione/iperattività e i disturbi del movimento. Questo complesso di disturbi comporta un elevato carico sanitario, sociale ed economico, a fronte di strutture sanitarie spesso carenti in risorse e personale.

Le linee guida affermano che per poter formalizzare una diagnosi di disturbo neuropsichiatrico, questo debba essere pervasivo e debba durare nel tempo (generalmente almeno 6 mesi), ma attualmente i tempi di attesa per una prima visita neuropsichiatrica si aggirano attorno ad un anno. Pertanto, dal riscontro di un possibile disturbo all'attuazione di una terapia adeguata può passare molto tempo prezioso.

Ci si è quindi chiesti se la prescrizione di alcuni psicofarmaci, tradizionalmente riservata agli specialisti, possa essere effettuata anche dal pediatra. Questa scelta potrebbe essere motivata dalla necessità di intercettare precocemente disturbi come l'ADHD, l'ansia o la depressione, che spesso esordiscono in età evolutiva, per poter intervenire precocemente e modificare la storia naturale di malattie altrimenti invalidanti con farmaci efficaci, ben tollerati e dal buon profilo di sicurezza.

Ad esempio, l'ADHD è uno dei disturbi neuropsichiatrici più comuni di infanzia e adolescenza, che spesso persiste anche nell'età adulta, ed è causato da alterazioni funzionali di aree specifiche del sistema nervoso centrale, specie nei circuiti cerebrali alla base di comportamenti di inibizione e autocontrollo. Gli studi condotti in Italia mostrano prevalenze oscillanti tra l'1 e il 3%: anche assumendo il valore più basso, questa patologia riguarderebbe oltre 7.400 bambini e adolescenti. Secondo l'*International Consensus Statement*, i ragazzi che soffrono di ADHD non trattati spesso non completano l'obbligo scolastico (32-40%), raramente arrivano all'università (5-10%), hanno un maggior rischio di avere gravidanze indesiderate e una maggior incidenza di malattie sessualmente trasmesse (16%); sono, inoltre, più coinvolti in incidenti stradali dovuti a velocità eccessiva



e, da adulti, soffrono di depressione (20-30%) e di disturbi di personalità (18-25%). Ecco che un intervento precoce non solo può migliorare la qualità di vita relazionale, professionale e umana dei giovani pazienti e delle loro famiglie, ma può prevenire complicanze a lungo termine e lo sviluppo di importanti impairment scolastici, relazionali ed occupazionali. Secondo le linee guida internazionali, il trattamento per l'ADHD dovrebbe seguire un approccio multimodale che combina il trattamento comportamentale e farmacologico. Il farmaco più frequentemente utilizzato per l'ADHD in Europa è il Metilfenidato. Numerose evidenze supportano l'efficacia del Metilfenidato, nel breve termine, nel ridurre rapidamente l'irrequietezza motoria, l'inattenzione e l'impulsività in maniera significativa. Seppur in modo minore, contribuisce inoltre a migliorare la qualità delle interazioni sociali, a diminuire l'aggressività e a prevenire il rischio di depressione, suicidi e abuso di sostanze. La terapia con Metilfenidato, però, può essere prescritta dai centri di riferimento per l'ADHD ai bambini e ragazzi tra i 6 e i 18 anni. Successivamente, i Centri di riferimento per l'adulto potranno garantire la prosecuzione della terapia ai soggetti che l'abbiano intrapresa prima dei 18 anni o eventualmente prescriverlo off-label in soggetti maggiorenni che abbiano ricevuto una diagnosi tardiva o non abbiano potuto usufruire della terapia farmacologica in età adolescenziale.

Proprio a causa dei lunghi tempi di attesa per una prima visita neuropsichiatrica, discutere *in mano a chi* devono essere affidati questi farmaci, tra cui il Metilfenidato, non significa solo decidere chi possa prescriverli, ma anche riflettere su come garantire la migliore cura possibile ai nostri giovani pazienti.

Bibliografia di riferimento

Faltinsen E, Zwi M; Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: a critical look. *BMJ Evid Based Med.* 2019 Jun;24(3):99-102.

Maschietto D, Baioni E; Prevalenza dell'ADHD in una popolazione pediatrica e sua esposizione al trattamento psico-comportamentale e farmacologico. *Medico e Bambino* 2012;31:667-8.

Metilfenidato e ADHD, le domande a cui bisogna rispondere; Carucci S.; *Medico e Bambino* 2021;40(5):325-328.

Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Jul;46(7):894-921.

VIVA LA VES! OVVERO: TUTTA LA REUMATOLOGIA PEDIATRICA ATTRAVERSO GLI ESAMI DI LABORATORIO

Confronto A. Taddio, F. De Benedetti
A cura di A. Fachin, M. Renzullo

Come ci ha insegnato la dott.ssa Loredana Lepore nel libro “Reumatologia per il Pediatra” (sicuramente noto agli affezionati di Confronti in Pediatria, e non solo!), sebbene la diagnosi di molte malattie reumatologiche in età pediatrica si basi principalmente sull’anamnesi e sull’esame obiettivo, gli esami di laboratorio possono giocare un ruolo importante nella diagnosi e nel trattamento di queste patologie. Abbiamo quindi voluto soffermarci su quelli che sono i principali, e forse “più specialistici”, esami richiesti.

Emocromo

Nelle principali patologie reumatologiche reumatiche l’esame emocromocitometrico può risultare alterato. In particolare, si potrebbero evidenziare:

- Un’anemia infiammatoria, legata ad uno stato di flogosi cronica, che tipicamente si presenta come normocitica, ma potrebbe essere anche microcitica. I meccanismi patogenetici che ne sono alla base sono diversi, anche se i protagonisti fondamentali risultano essere sempre le citochine: per esempio, il TNF α e l’interleuchina-6 (IL-6) agiscono sulle cellule progenitrici della serie eritroide, inibendo l’eritropoiesi midollare;
- Un’anemia ferrocarenziale, tipicamente microcitica, legata per esempio alla presenza di stitlicidio ematico a livello gastrointestinale per l’utilizzo cronico dei FANS (Farmaci Anti-Infiammatori Non Steroidei). Ricordiamo che la ferritina, che risulta ridotta nell’anemia da carenza di ferro, nei casi correlati a patologie reumatologiche potrebbe risultare nella norma, in quanto la ferritina rappresenta anche una proteina di fase acuta dell’infiammazione (poiché correla all’accumulo di ferro nei macrofagi, con conseguente sovrapproduzione di ferritina).
- Un’anemia emolitica di tipo autoimmune (confermata con la positività al test di Coombs diretto) può essere evidenziata nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES), ma anche nella malattia di Sjögren e nella connettivite mista. In questi casi, oltre alla positività al test di Coombs, si associa anche il riscontro degli altri segni laboratoristici di emolisi, quali: ridotti livelli di emoglobina, reticolociti alti, aumento del LDH, bilirubina indiretta elevata, aptoglobina ridotta.
- Talvolta le varie forme di anemia possono coesistere fra loro in uno stesso paziente con malattia reumatologica.
- Per quanto riguarda invece i globuli bianchi, nei pazienti con LES può essere riscontrata una leucopenia con neutropenia e linfocitopenia; quest’ultima è cau-



sata da diversi meccanismi: anticorpi anti-linfociti, aumentata apoptosi e sequestro dei linfociti nei siti di infiammazione o nei tessuti linfoidei.

- Nei pazienti con patologie reumatologiche, in particolare nel LES, è frequente il riscontro di piastrinopenia (su base autoimmunitaria, per la presenza di anticorpi anti-piastrine).
- Il riscontro di piastrinosi (con valori anche $> 1.000.000/\text{mmc}$) è descritto invece in altre patologie, quali: Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) sistemica, malattia di Kawasaki, arterite di Takayasu.

Indici di flogosi

Gli indici di flogosi più ampiamente utilizzati in reumatologia pediatrica sono la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C-reattiva (PCR).

La VES correla con i livelli delle proteine della fase acuta, in particolare, il fibrinogeno. Tuttavia, i suoi valori possono essere influenzati da diverse condizioni: una delle più frequenti è l'obesità, che ne provoca tipicamente un lieve aumento; correla inoltre con la morfologia dei globuli rossi, la concentrazione di emoglobina, i livelli di immunoglobuline e l'età del paziente. Se guardiamo nello specifico alle diverse condizioni che possiamo trovare in reumatologia:

- Nell'AIG i valori della VES sono diversi nelle diverse forme: in particolare, in quella oligoarticolare la VES può essere normale, oppure solo lievemente elevata in circa un terzo dei casi; nella forma poliarticolare è alterata in circa il 70% dei casi, mentre nella forma sistemica in circa il 100% dei casi. Una VES persistentemente elevata si correla più tipicamente con una prognosi peggiore, mentre la sua normalizzazione ci aiuta a stabilire la remissione della malattia;
- Nella sindrome da attivazione macrofagica (MAS), condizione che può complicare varie patologie reumatologiche (in primis l'AIG sistemica), la VES risulta ridotta, a causa dei ridotti livelli di fibrinogeno presenti in questa condizione;
- Nel LES, livelli aumentati di VES correlano con il danno d'organo e con una maggior attività di malattia.

La PCR è invece proteina prodotta dal fegato come proteina di fase acuta e deve il suo nome alla capacità di reagire con il polisaccaride C dello *Streptococcus pneumoniae*. Dopo uno stimolo infiammatorio/infettivo, la PCR aumenta tipicamente entro 4-6 ore, raggiungendo il livello massimo entro 24-72 ore, per poi scendere fino a normalizzarsi quando la flogosi si risolve. indice di flogosi sensibile, ma non specifico. In particolare, la PCR:

- Nell'AIG sembra predire il decorso di malattia e può riflettere, più strettamente della VES, la severità della forma poliarticolare;
- Nel LES, la PCR è di solito normale, per cui un suo rialzo può indicare un'infezione concomitante - N.B. Livelli aumentati di VES con PCR normale devono sempre farci pensare a: linfoma, leucemia e LES.

Un'altra proteina di fase acuta è la procalcitonina (PCT), prodotta in genere dalle cellule C della tiroide in corso di infezione batterica, mentre rimane bassa in corso di infezioni virali o di malattie autoimmuni, per cui dimentichiamoci del suo utilizzo in reumatologia.

Complemento

L'attivazione del complemento stimola la chemiotassi e l'opsonizzazione degli agenti infettivi. Frequentemente si riscontrano aumentati livelli dei fattori del complemento C3 e C4 nelle malattie infiammatorie. Tuttavia, una riduzione dei livelli di C3 e/o C4 può presentarsi nel LES (dove sembra correlarsi con l'attività della malattia renale e con la ricaduta di malattia), nella glomerulonefrite post-streptococcica o in quella membranosa-proliferativa, in alcune malattie epatiche e nei difetti congeniti dei fattori del complemento.

Enzimi muscolari

Il dosaggio degli enzimi muscolari comprende la valutazione dei valori di: creatinofosfochinasi (CPK), alanina-aminotransferasi (ALT), aspartato-aminotransferasi (AST), lattato deidrogenasi (LDH) ed aldolasi. Tali enzimi vengono tipicamente dosati in reumatologia per la diagnosi e il monitoraggio clinico in corso di dermatomiosite. Tuttavia, in alcuni casi, l'aumento dei livelli degli enzimi muscolari può verificarsi prima della comparsa della debolezza muscolare, caratteristica della patologia.

Titolo anti-streptolisinico (TAS)

Il titolo anti-streptolisinico (TAS) è un esame fondamentale per dimostrare una pregressa infezione da streptococco di gruppo A (GAS) in pazienti con sospetta diagnosi di febbre reumatica acuta (ARF) o di artrite post-streptococcica. Recentemente, è stato documentato un aumento dei casi di ARF in molte regioni d'Italia, che potrebbe pertanto diventare un Paese ad alto rischio d'incidenza secondo i nuovi criteri diagnostici per ARF. In particolare, sappiamo che per stabilire la diagnosi della sequela reumatica è necessaria, oltre che la soddisfazione dei criteri di Jones modificati (2 criteri maggiori o 1 maggiore e 2 minori), l'evidenza di una pregressa infezione da GAS, che può essere dedotta da una positività al tampone faringeo rapido o all'esame colturale, oppure dal riscontro di titoli elevati o in aumento di antistreptolisina O (ASO) o anti-deossiribonucleasi B (anti-DNase B). L'isolamento del GAS, tuttavia, è raro, a causa delle terapie antibiotiche pregresse e della naturale scomparsa dello streptococco beta-emolitico di gruppo A dal faringe. Pertanto, il dosaggio degli anticorpi attraverso i test commercialmente disponibili per ASO e anti-DNase B rappresenta il metodo



più affidabile per confermare la presenza di una pregressa infezione da GAS. La dimostrazione sierologica certa di una recente infezione streptococcica richiede la documentazione di un aumento significativo del TAS attraverso almeno due determinazioni distanziate di 1-2 settimane. Tuttavia, diversi fattori possono influenzare i livelli di anticorpi anti-streptococco, come l'età della popolazione, il sito e il momento di insorgenza dell'infezione, la variazione stagionale, la variabilità del ceppo streptococcico e la risposta immunitaria individuale. In base ai fattori sopracitati, il limite superiore di normalità del titolo ASO è variabile e dovrebbe essere periodicamente rivisto e definito in base all'epidemiologia locale, onde evitare sottostime diagnostiche di febbre reumatica acuta. Con questo obiettivo è stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico finalizzato a riesaminare il valore di riferimento standard del titolo di ASO, campionando una popolazione di bambini sani ed una di pazienti affetti da sequele reumatiche da GAS e confrontandone i valori di titolo antistreptolisinico, individuando un titolo superiore di normalità popolazione-specifico, che tenga conto del contesto geografico, della stagionalità e della prevalenza epidemiologica della malattia reumatica. Fondamentale, inoltre, ricordare che se la misurazione degli anticorpi contro specifici antigeni streptococcici è necessaria per confermare l'evidenza di un'infezione da GAS antecedente, essa non è di per sé diagnostica di un'infezione acuta da GAS o delle sue sequele, essendo in alcuni casi il risultato di una risposta immunologica di memoria a un precedente contatto con il GAS. Pertanto, la sua interpretazione merita un ampio ragionamento critico, nel contesto clinico del paziente, ricordando comunque che un rialzo isolato del TAS (in assenza della sintomatologia caratteristica) è semplicemente indicativo di un pregresso contatto con lo streptococco e non ha alcun valore indicativo per la diagnosi.

Anticorpi anti-nucleo (ANA)

Gli ANA sono anticorpi diretti contro gli antigeni nucleari, nucleolari e peri-nucleari. Sebbene il loro ruolo patogenetico non sia ancora stato del tutto chiarito, questi anticorpi sono suggestivi di autoimmunità quando si trovano persistentemente ad alto titolo e sono associati a sintomi e segni malattia. In particolare, l'ANA positività rientra nei criteri diagnostici del LES, della connettivite mista e della sindrome di Sjögren. Va comunque ricordato che fino al 30% dei soggetti sani presenta un'ANA positività, per questo motivo questo dato deve essere sempre interpretato all'interno di uno specifico contesto clinico. Il dato va inoltre interpretato anche sulla base del titolo: in uno studio cinese che considerava una popolazione da 2 a 88 anni, utilizzando come cut-off un titolo di 1:160, veniva evidenziata una positività inferiore al 5%.

Ad ogni anticorpo la sua malattia

Per quanto riguarda invece la correlazione fra autoanticorpi e specifiche malattie reumatologiche, sempre dal libro *Reumatologia per il Pediatra* della dott.ssa Loredana Lepore, riportiamo questa utile Tabella:

DENOMINAZIONE CORRENTE	DEFINIZIONE MOLECOLARE	MALATTIA	ASSOCIAZIONI
Anti-DNA denaturato	DNA a singolo filamento (ssDNA)	LES, CM, AR, SS, LES da farmaci	
Anti-DNA nativo	DNA a doppio filamento (dsDNA)	LES	
Anti-istoni	Istioni (componente proteica del nucleosoma)	LES, AIG, AR, LES da farmaci	
Anti-Sm	Proteine complessate con RNA	LES	Nefropatia con scarsa prognosi
Anti-SSA	Proteine complessate con RNA	LES, SS, SSP, AR	LES neonatale, BCC
Anti-SSB	Proteine complessate con prodotti di trascrizione della RNA polimerasi	LES, SS	Xerostomia e xerofthalmia in SS
Anti-Jo ⁻¹	Sintestasi dell'Istidil tRNA	PM/DM Coinvolgimento cutaneo (es. papule di Gottron)	Coinvolgimento cutaneo (es. papule di Gottron)
Anti-Scl70	DNA topoisomerasi I	SSP	Fibrosi polmonare
Anti-centromero (ACA)	Proteine del centromero	Sindrome CREST	
<p>*** LES: Lupus Eritematoso Sistemico; CM: Connettivite Mista; AR: Artrite Reumatoide; SS: Sindrome di Sjögren; AIG: Artrite Idiopatica Giovanile; Sindrome CREST (Calcinosi, fenomeno di Raynaud, malattia Esofagea, Sclerodattilia, Telengectasie); DMG: Dermatomiosite Giovanile; PM: Polimiosite; SSP: Sclerosi Sistemica Progressiva; BCC: Blocco Cardiaco Congenito.</p>			



Bibliografia di riferimento

- Alberio AMQ, Biagini Y, Di Gangi A, Pagnini I, Simonini G, Peroni D, Consolini R. Revising the value of Antistreptolysin O titre in childhood and its interpretation in the diagnostic approach of rheumatic diseases. *Eur J Pediatr*. 2024 Feb;183(2):835-842. doi: 10.1007/s00431-023-05269-6. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38038770.
- Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006;91(2):117-20.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54. doi: 10.1056/NEJM199902113400607. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Apr 29;340(17):1376. PMID: 9971870.
- Guo YP, Wang CG, Liu X, Huang YQ, Guo DL, Jing XZ, Yuan CG, Yang S, Liu JM, Han MS, Li HX. The prevalence of antinuclear antibodies in the general population of china: a cross-sectional study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014 Nov 26;76:116-9. doi: 10.1016/j.curtheres.2014.06.004.
- Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 2002;100(2):474-82.
- Perilloux BC, Shetty AK, Leiva LE, et al. Antinuclear antibody (ANA) and ANA profile tests in children with autoimmune disorders: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 2000;19(3):200-3.
- Perrin LH, Lambert PH, Miescher PA. Complement breakdown products in plasma from patients with Systemic Lupus Erythematosus and patients with membranoproliferative or other glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1975;56(1):165-76.
- Qudsiya Z, Waseem M. Dermatomyositis. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558917/#>.
- Raj DS. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38(5):382-8.
- “Reumatologia per il pediatra”, 2° edizione (2019), Lepore L.
- Sandhu V, Quan M. SLE and Serum Complement: Causative, Concomitant or Coincidental? *Open Rheumatol J*. 2017 Sep 30;11:113-122. doi: 10.2174/1874312901711010113.
- Yu HH, Wang LC, Lee JH, et al. Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric Systemic Lupus Erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(9):1492-4.

BAMBINI E ADOLESCENTI IN PERICOLO. OVVERO: L'URGENZA DI RICONOSCERE ANSIA, DEPRESSIONE, SOLITUDINE E... CATTIVI PENSIERI

*Confronto G. Masi, A. Albizzati
A cura di D. Fracas, L. A. De Luca*

I disturbi depressivi rappresentano uno spettro di condizioni cliniche rilevanti anche in età evolutiva. Dati epidemiologici raccolti sia negli Stati Uniti che in Europa indicano una prevalenza dell'1-2% in età pediatrica e del 4% in adolescenza. Una valutazione epidemiologica effettuata negli Stati Uniti (*National Comorbidity Survey-Adolescent*; Avenevoli et al. 2015), che ha coinvolto un campione rappresentativo di 10'123 adolescenti dai 13 ai 18 anni, ha riscontrato una prevalenza lifetime e in un intervallo di 12 mesi rispettivamente dell'11% e del 7.5% e relativamente alle forme gravi del 3% e del 2.3%. La prevalenza tendeva a crescere nel corso dell'adolescenza, con un incremento maggiore nel sesso femminile. Una percentuale significativa dei casi è associata a importanti comorbidità psichiatriche con aumento del rischio suicidario. Questi dati sottolineano l'importanza medica e sociale dei disturbi depressivi in età evolutiva e la necessità di diagnosi e interventi appropriati. Un problema centrale è rappresentato dalla distinzione tra la "comune" depressione, parte della dinamica affettiva e dello sviluppo psichico e intellettuale di ogni soggetto, generalmente transitoria e priva di significativo coinvolgimento della dinamica evolutiva e la depressione patologica, un disturbo psichiatrico che interferisce con il funzionamento sociale e scolastico e richiede un intervento terapeutico. Secondo il DSM-V, fra le forme cliniche di depressione unipolare, il disturbo depressivo maggiore è caratterizzato dalla presenza di uno o più episodi depressivi, della durata di almeno 2 settimane, in assenza di episodi di eccitazione maniacale o ipomaniacale. Le caratteristiche cliniche fondamentali sono la presenza di umore depresso o irritabile e/o di una costante incapacità nel provare piacere in attività precedentemente piacevoli, associata ad almeno quattro dei seguenti sintomi:

1. riduzione (più raramente aumento) di appetito, spesso con calo ponderale (più raramente aumento);
2. disturbi del sonno (insonnia, più raramente ipersonnia, talvolta ipersonnia diurna associata a insonnia notturna);
3. agitazione (più raramente rallentamento) psicomotoria;
4. senso di affaticamento, perdita di energia;
5. sentimenti di indegnità, colpa, biasimo, vergogna;
6. difficoltà nel concentrarsi, nel ricordare, nel prendere decisioni;
7. pensieri di morte, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio.

Il disturbo depressivo persistente (una volta noto come disturbo distimico) è invece caratterizzato da umore stabilmente depresso o irritabile, con sintomi di solito di minore intensità rispetto al disturbo depressivo maggiore, che si mantiene per almeno un anno



(due anni negli adulti), senza intervalli liberi da sintomi superiori a due mesi.

Almeno due tra i seguenti sintomi sono stabilmente presenti per la maggior parte del tempo:

1. riduzione o aumento dell'appetito;
2. riduzione o aumento del sonno;
3. faticabilità, perdita di energia;
4. bassa autostima;
5. ridotta capacità di concentrazione;
6. sentimenti di perdita di speranza.

L'esordio è generalmente insidioso, circa il 15% dei soggetti con disturbo depressivo maggiore ha presentato in passato un disturbo distimico e nel contempo circa la metà dei bambini e adolescenti distimici è a rischio di sviluppare un disturbo depressivo maggiore durante il disturbo distimico. I segni e sintomi più importanti della depressione si manifestano diversamente a seconda delle fasi dello sviluppo. Nei bambini in età prescolare le manifestazioni sono spesso non verbali. Questi bambini possono apparire irritabili, hanno una scarsa tendenza a parlare, possono essere rallentati e apatici, oppure talvolta agitati e instabili. Spesso è scarso l'interesse per il gioco, ma anche la curiosità nei confronti dell'ambiente e l'iniziativa sociale. La mimica facciale è scarsa, il contatto visivo incostante e l'espressività emotiva appiattita. Sono frequenti disturbi del sonno o alterazioni dell'appetito. Ovviamente in queste forme la diagnosi differenziale più importante, spesso complessa, viene posta con i disturbi dello spettro autistico, da cui questi bambini in genere si differenziano per una minore stereotipia delle manifestazioni e per una maggiore reattività al contesto. In età scolare aumenta la capacità dei bambini di verbalizzare il proprio stato d'animo, con contenuti di bassa autostima, di inferiorità rispetto ai coetanei, timori di perdita o di abbandono, o sensazione di essere poco amati o rifiutati dagli altri, con accresciuta sensibilità di fronte a eventi ambientali apparentemente banali. Può emergere un senso di noia o disinteresse per attività precedentemente interessanti (gioco, sport ecc.). In particolare, nel contesto scolastico può rilevarsi un peggioramento delle competenze con problemi di concentrazione e memoria.

La tendenza all'evitamento sociale, le lamentele somatiche (mal di testa, dolori addominali, dolori diffusi) o la regressione di pregresse acquisizioni nell'autonomia (es. nel controllo sfinterico, nell'alimentazione, nel linguaggio ecc.) possono risultare prevalenti, anche se cominciano a rendersi più evidenti aspetti affettivi, quali la tristezza, il pianto e i contenuti depressivi nei giochi e nei disegni. In adolescenza emergono con maggiore intensità tristezza, anedonia, passività, ritiro sociale, perdita di speranza nel futuro, che possono focalizzarsi su ambiti specifici, soprattutto le prestazioni scolastiche (con aumento intenso dell'ansia e/o evitamento delle prestazioni o della frequenza) o le preoccupazioni per l'aspetto fisico e il confronto con i coetanei. Soprattutto in questa fase diventano più intensi pensieri di morte, tentativi di suicidio (talvolta mascherati da condotte pericolose), uso di alcol o di sostanze di abuso e talvolta reazioni aggressive, fughe, comportamenti antisociali, con più grave compromissione del funzionamento sociale. La remissione del disturbo può essere definita come un periodo di almeno due settimane senza più di un sintomo clinicamente rilevante.

La remissione parziale è caratterizzata dalla presenza di più di un sintomo, ma meno di cinque. La guarigione è caratterizzata da un periodo totalmente asintomatico di almeno due mesi. Le percentuali di guarigione dopo un anno dall'esordio sono di circa il 75% e dopo due anni di circa il 90%. Tuttavia dati da pazienti ospedalizzati (le forme più gravi) riportano una ricorrenza del disturbo depressivo entro due anni nel 40% dei soggetti e nel 70% entro cinque anni. La continuità tra la depressione dell'età evolutiva e quella dell'adulto è argomento di discussione. Intorno al 50% degli adulti avrebbe verosimilmente presentato l'esordio della sintomatologia depressiva prima dei 18 anni. La conseguenza più grave di un disturbo depressivo, in particolare in adolescenza, è rappresentata dal rischio suicidario. È più recentemente entrato nell'uso clinico il concetto di suicidalità, che comprende non solo comportamenti suicidari, ma anche l'ideazione suicidaria. I fattori che aumentano il rischio suicidario sono la presenza di pregressi tentativi di suicidio, violenza o impulsività nel contesto familiare, abuso di sostanze, sintomi psicotici, comorbidità con disturbo bipolare, disturbo borderline di personalità. Sono stati sviluppati strumenti diagnostici che consentono la diagnosi non solo del disturbo depressivo, ma anche di condizioni psicopatologiche in comorbidità. Il più utilizzato è la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present-Lifetime* (K-SADS-PL). Sintomi depressivi possono essere riscontrati in diverse condizioni psicopatologiche: disturbi d'ansia, disturbi dell'adattamento, disturbi della condotta alimentare, disturbo borderline della personalità, disturbi di apprendimento. La diagnosi differenziale comprende inoltre una serie di condizioni mediche, che devono essere tenute in considerazione sin dall'esordio, ma soprattutto in caso di forme di depressione resistenti ai trattamenti. Tra queste ricordiamo affezioni a carico del SNC (neoplasie, emicrania, traumi cranici), malattie endocrinologiche (ipo- o ipertiroidismo, ipo- o iperparatiroidismo, malattia di Addison, malattia di Cushing, diabete) e altre condizioni mediche generali (anemie di varia natura, deficit vitaminici, malattie gastrointestinali, uremia), sostanze da abuso e farmaci. Quando i sintomi sono lievi e non compromettono significativamente il funzionamento globale, è legittima una strategia di attesa in quanto le risorse individuali del soggetto consentono di far fronte alla spinta depressiva, in presenza di condizioni ambientali favorevoli e di un adeguato monitoraggio medico. Un intervento psicoeducativo, che includa un'adeguata spiegazione dei sintomi e del loro significato, delle conseguenze sul funzionamento e sulla qualità della vita e le possibili strategie terapeutiche, è sempre necessario per stabilire un'alleanza terapeutica con il soggetto e con la sua famiglia. Quando la depressione è di entità moderata o severa e non sono presenti elementi positivi di supporto interni ed esterni al soggetto è necessario un trattamento. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di interventi psicoterapeutici a diverso orientamento (cognitivo, psicodinamico, familiare) sia nella fase acuta sia nel mantenimento, anche se ulteriori studi sono necessari per individuare i soggetti più sensibili all'azione dei diversi interventi. Il predittore negativo più importante di sensibilità alla psicoterapia è la severità del disturbo. Se infatti la psicoterapia è il trattamento di assoluta elezione nelle forme lievi, e



può essere efficace nelle forme di moderata entità, la sua efficacia è molto inferiore nelle forme gravi, almeno come unica forma di trattamento. Per quanto concerne l'approccio terapeutico farmacologico, da un lato è necessario tenere presente il limite generale di tutta la psicofarmacologia dell'età evolutiva, cioè le nostre ancora insufficienti conoscenze sul possibile effetto che i farmaci neurotrofici (non solo gli psicofarmaci) esercitano sul SNC in fase di rapida modificazione, influenzandone potenzialmente la dinamica evolutiva, soprattutto nei soggetti più giovani. Dall'altro è necessario considerare i rischi che derivano da un mancato trattamento di un disturbo precoce, potenzialmente cronico o recidivante. La categoria della depressione è molto ampia e poco chiara in termini di eziologia, ruolo degli effetti avversi psicosociali, severità, periodicità, presentazione e relazione con il disturbo bipolare.

Questa eterogeneità può spiegare i risultati deludenti in termini di efficacia e sicurezza degli studi RCT psicofarmacologici. Secondo la maggior parte degli studi randomizzati e delle relative meta-analisi attualmente disponibili, gli antidepressivi appaiono meno efficaci nei giovani rispetto agli adulti con diagnosi di disturbo depressivo, con un *Number Needed to Treat* (NNT) significativamente maggiore e con un rischio significativamente più elevato di suicidalità. Inoltre l'efficacia degli antidepressivi rispetto al placebo è risultata inferiore per il trattamento del disturbo depressivo maggiore rispetto ad altri disturbi psichiatrici nei giovani, inclusi il disturbo d'ansia e il disturbo ossessivo-compulsivo. L'elevata risposta al placebo riscontrata in diversi studi in pazienti adolescenti con un disturbo depressivo potrebbe indicare una significativa tendenza al recupero spontaneo. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), in particolare la fluoxetina, maggiormente efficace nella depressione acuta, grave ed episodica, sono stati analizzati in studi controllati per il trattamento della depressione del bambino e dell'adolescente. Tutti gli SSRI bloccano la ricaptazione della serotonina a livello della membrana presinaptica, aumentando così la disponibilità del trasmettitore. Si ritiene comunque che almeno parte della loro azione farmacologica sia mediata dalla modulazione dell'espressione di una serie di geni che regolano la produzione di proteine, quali recettori, trasportatori, neuromodulatori, proteine di sostegno strutturali e soprattutto proteine ad azione neurotrofica, che influenzano la neurogenesi e la plasticità neurale (arborizzazione dendritica, sinaptogenesi ecc.).

Tra queste riveste particolare interesse il *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), che agisce prevalentemente sul sistema limbico, in particolare sull'ipocampo (Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. 2011). Tra gli SSRI la fluoxetina è l'unica che in studi controllati si è di-

mostrata superiore al placebo nel ridurre i sintomi depressivi in bambini e adolescenti. Tale farmaco ha l'indicazione in scheda tecnica per soggetti di età superiore a 8 anni con depressione di entità moderata o severa che non abbia risposto a un precedente intervento psicoterapeutico e rappresenta la prima scelta nel trattamento farmacologico della depressione dell'età evolutiva. La fluoxetina differisce dagli altri antidepressivi per un'emivita particolarmente lunga, consente un'unica somministrazione al giorno e riduce i rischi di sintomi da sospensione con assunzioni irregolari. L'efficacia di altri SSRI, in particolare sertralina, citalopram ed escitalopram, è meno supportata da studi controllati, per cui questi farmaci devono essere usati in caso di mancata risposta alla fluoxetina. Gli effetti indesiderati più frequenti degli SSRI, nausea, vomito, mal di testa, agitazione, nervosismo e insonnia, sono generalmente precoci e transitori e non causano la sospensione del farmaco, mentre frequenti e spesso persistenti sono negli adolescenti anorgasmia, ritardo di eiaculazione e calo di libido. Sintomi di ipomania o mania, talvolta erroneamente interpretati come un miglioramento, possono verificarsi tra l'1 e il 6% dei soggetti, anche a distanza di tempo dall'inizio del trattamento. Comunque negli studi clinici su SSRI, meno del 10% dei pazienti sospende il trattamento per effetti indesiderati, un tasso simile al placebo. Non esistono evidenze da studi controllati intorno all'efficacia degli antidepressivi triciclici sulla depressione in età evolutiva. Inoltre il profilo di effetti indesiderati non è favorevole, anche se alcuni soggetti resistenti ad SSRI possono avere una buona risposta ai triciclici.

Tra gli antidepressivi a doppia azione su serotonina e noradrenalina, la venlafaxina ha presentato un'efficacia paragonabile agli SSRI in adolescenti che non avevano risposto a un SSRI, ma il farmaco non ha ottenuto l'indicazione per l'età evolutiva e il suo uso richiede un particolare monitoraggio per il possibile rischio, il più alto tra gli antidepressivi, di indurre ideazione suicidaria. L'inizio della terapia antidepressiva deve avvenire con dosaggi bassi per minimizzare gli effetti indesiderati (agitazione, insonnia), che sono i primi a comparire, con monitoraggio ogni 1-2 settimane per evidenziare eventuali effetti collaterali o l'emergere di suicidalità. La latenza di azione del farmaco è in media di circa 3-4 settimane, ma è necessario attendere fino a 6-8 settimane per giudicare un paziente come non-responder. La percentuale di risposta è intorno al 60% se si includono, come doveroso, solo le forme moderate o gravi. Se il bambino/adolescente non risponde al trattamento possono essere ulteriormente rivalutate la compliance, il dosaggio, la durata, gli effetti collaterali, ma anche condizioni psicosociali negative, funzionamento familiare patologico e/o la presenza di condizioni mediche generali. Dopo che si è ottenuta la remissione dei sintomi (quindi dopo la fase acuta), la fase di mantenimento dovrebbe durare per 6-9 mesi, poi



potrà essere iniziata la graduale sospensione. In adolescenza l'aumento di un punto percentuale nell'uso di SSRI ha corrisposto a una riduzione di 0.23 suicidi per 100.000 adolescenti all'anno. Tali dati rappresentano comunque un'associazione epidemiologica e non un'evidenza di rapporto causale. Invece, dopo i primi report di alcuni anni fa, è riemerso dal 2003 un nuovo allarme sul potenziale aumento del rischio di suicidalità da parte dei farmaci antidepressivi.

Tale rischio è presente per tutta questa classe di farmaci anche se paroxetina e venlafaxina sembrerebbero presentare un livello di rischio maggiore. Una metanalisi di tutti gli studi controllati contro placebo ha evidenziato che il rischio, anche se modesto e riportato in alcuni studi, è molto maggiore rispetto ai pazienti che assumono tali farmaci per disturbo ossessivo-compulsivo o disturbi d'ansia e appare presente negli adolescenti più che negli adulti.

Tale rischio deve indurre a un attento monitoraggio nell'uso di antidepressivi in adolescenza, in particolare nelle prime fasi del trattamento, come riportato da una specifica avvertenza (black box) nella scheda tecnica. Deve essere comunque ricordato che la migliore prevenzione del rischio suicidario è un efficace trattamento, in particolare nei soggetti con sintomi più severi, per cui è opportuno che il giusto timore del rischio di suicidalità non porti a trattare in modo meno efficace proprio i soggetti che hanno maggior esigenza di trattamento. In questo senso studi comparativi indicano che la strategia più efficace di trattamento di adolescenti con depressione severa e rischio suicidario è la combinazione di psicoterapia e trattamento farmacologico.

Bibliografia di riferimento

Masi G. Controversies in the Pharmacotherapy of Adolescent Depression. *Curr Pharm Des.* 2022; 28(24):1975-1984.

Staiano A, Esposito S, Principi N, Rubino A et al. *Pediatria generale e specialistica.* Casa Editrice Ambrosiana, Edizione III, 2022. P. 1084-1089.

Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*, 2011.

American Psychiatric Association DSM-5. Manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali, Masson(2014).

Avenevoli, S., Swendsen, J., He, J. P., et al. (2015). Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.*

Masi, G., Liboni, F, Brovedani, P. (2010). Pharmacotherapy of major depressive disorder in adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 11(3):375-386.

Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016; 388(10047): 881-90.

Maslej MM, Furukawa TA, Cipriani A, et al. Individual differences in response to antidepressants: A meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2021; 78(5): 490-7.

Baller EB, Kaczurkin AN, Sotiras A, et al. Neurocognitive and functional heterogeneity in depressed youth. *Neuropsychopharmacology* 2021; 46(4): 783-90.

D'Acunto G, Nageye F, Zhang J, Masi G, Cortese S. Inflammatory cytokines in children and adolescents with depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019.

Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5(5)CD013674.

Spielmanns GI, Spence-Sing T, Parry P. Duty to warn: Antidepressant black box suicidality warning is empirically justified. *Front Psychiatry*, 2020.

Brent DA, Greenhill LL, Compton S, et al. The Treatment of Adolescent Suicide Attempters study (TASA): Predictors of suicidal events in an open treatment trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(10): 987-96.



DIRE, FARE, BACIARE, LETTERA, TESTAMENTO... VACCINAZIONI 2024: UNA NESSUNA CENTOMILA?

Confronto di F. Marchetti, G. Corsello
A cura di A. Roncoli., V. Lazzaretto

Nel 2024 decorre il 50esimo anniversario dell'EPI (*Expanded Programme of Immunization*), programma fondato nel 1974 e volto a estendere i benefici delle vaccinazioni a tutta la popolazione mondiale. Il Programma Esteso di Immunizzazione (EPI) negli anni è stato ampliato a livello globale per includere vaccini contro 14 malattie prevenibili, garantendo la copertura vaccinale per tutta la vita contro difterite, *Haemophilus influenzae* tipo B, epatite B, encefalite giapponese, morbillo, meningite A, pertosse, malattia pneumococcica invasiva, polio, rotavirus, rosolia, tetano, tubercolosi e febbre gialla. In occasione del cinquantesimo anniversario dell'EPI, è stato recentemente pubblicato su *Lancet* uno studio che valuta e quantifica i benefici della campagna vaccinale mondiale negli ultimi 50 anni. Si tratta dell'analisi più completa dell'impatto sanitario globale e regionale delle vaccinazioni pubblicato negli ultimi cinque decenni. Gli sforzi, in termini di immunizzazione compiuti a livello globale, hanno portato ad un beneficio immenso: sono state salvate oltre 154 milioni di vite, delle quali 146 milioni (95%) riguardano bambini di età inferiore ai 5 anni, di cui più dell'80% sono bambini di età inferiore all'anno. Negli ultimi 50 anni si è assistito ad un netto calo della mortalità infantile, imputabile, secondo i dati presentati nello studio del *Lancet*, per il 40% alle vaccinazioni, percentuale che supera il 50% se si valuta il continente africano. Si tratta del singolo intervento sanitario con il maggior impatto sulla sopravvivenza in età pediatrica.

Lo studio evidenzia come la diffusione delle vaccinazioni abbia significativamente aumentato le probabilità di sopravvivenza sia per adulti che per bambini. Un bambino nato oggi, infatti, ha un incremento del 40% nella probabilità di sopravvivenza per ogni anno di vita, a partire dall'infanzia e proseguendo nell'età adulta.

Parlando in termini di malattie specifiche, il solo vaccino contro il morbillo ha evitato quasi 94 milioni di morti, rappresentando il 60% delle vite salvate grazie ai programmi di immunizzazione. Le vaccinazioni hanno una duplice modalità di protezione: riducono il rischio individuale di contrarre l'infezione e riducono la trasmissione all'interno della comunità. Questo è particolarmente vero per il morbillo, per il quale è necessaria una copertura superiore al 95% per proteggere la comunità dalle epidemie. Attualmente il tasso globale della prima dose di vaccino è dell'83% e della seconda dose è del 74%, dati che spiegano il numero elevato di epidemie che si verificano in tutto il mondo.

A differenza della vaccinazione contro il morbillo, che interrompe le catene di

trasmissione a livello comunitario, quella contro il tetano protegge soltanto l'individuo vaccinato e, nel caso delle donne in gravidanza, i neonati grazie al trasferimento placentare dell'immunità.

Analogamente al tetano, anche il richiamo della vaccinazione contro la pertosse è raccomandato per proteggere sia la madre che il neonato dalle infezioni, riducendo il rischio di complicazioni gravi. Sebbene la vaccinazione contro la pertosse abbia contribuito significativamente a ridurre la mortalità, la pertosse continua a essere una causa prevenibile di decessi tra i neonati in molte parti del mondo. In diversi contesti si utilizza il vaccino acellulare, meno reattogeno rispetto al vaccino a cellule intere, ma con una protezione meno duratura, il che rende cruciali le dosi di richiamo durante la gravidanza.

L'importanza delle vaccinazioni contro tetano e pertosse evidenzia la necessità di programmi di immunizzazione mirati per le donne in gravidanza. Tuttavia, l'esitazione vaccinale tra le future madri resta un problema diffuso, alimentato da timori riguardo alla sicurezza dei vaccini, disinformazione e una mancanza di fiducia nel sistema sanitario. Non si tratta di un problema che coinvolge solo le future madri, bensì tutta la popolazione mondiale. L'esitazione vaccinale è infatti un problema così grande da essere stato inserito dall'OMS tra i dieci maggiori pericoli per la salute mondiale. La pandemia di SARS-Cov-2 è stata responsabile di un brusco rallentamento dei progressi compiuti durante gli ultimi decenni, causando la perdita di uno o più vaccini a 67 milioni di bambini; ancora oggi non si è tornati ai livelli di copertura vaccinale registrati in era pre-Covid. L'Italia rientra pienamente in questo scenario di scetticismo e esitazione nei confronti delle vaccinazioni. Lo dimostra il fatto che, nell'era post-pandemica, il 15% degli italiani continua a ritenere che le vaccinazioni pediatriche non siano una priorità. Questa percentuale è quasi tre volte superiore rispetto alla media globale che si attesta al 5,4%.

Ma quindi, vaccinazioni nel 2024, una, nessuna o centomila?

I dati dello studio *Lancet* non lasciano dubbi sull'efficacia della campagna vaccinale in termini di calo di mortalità e morbilità. Oltretutto i dati riportati potrebbero essere sottostimati e il beneficio per la popolazione ancora maggiore, in quanto non vengono prese in considerazione le vaccinazioni che hanno più impatto sulla mortalità in età adulta (come quelle contro COVID, influenza e HPV), quelle utilizzate solo in alcune regioni del mondo (colera, ebola, VZV, parotite), e quelle di più recente introduzione (primi tra tutti il vaccino contro RSV e malaria). Ma non si parla di beneficio solo in termini sociosanitari, ma anche economici: secondo un'analisi del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), negli ultimi 30 anni, i vaccini negli Stati Uniti hanno permesso di evitare 540 miliardi di dollari in costi sanitari diretti e ben 2,9 trilioni di dollari



in costi complessivi per la società. Il rapporto costi-benefici è straordinario: per ogni dollaro investito in vaccini, si sono risparmiati 11 dollari in spese sociali. Nonostante tutti i dati riportati sia in termini di salute della popolazione che in termini di beneficio economico non lascino dubbi sull'impatto positivo dell'immunizzazione sulla popolazione mondiale, il percorso da compiere è ancora considerevole. La campagna vaccinale di quest'anno *Humanly Possible: Saving lives through immunization* (trad: Umanamente possibile: salvare vite umane attraverso la vaccinazione) sottolinea l'urgente necessità di raggiungere la copertura vaccinale ed equa in ogni comunità. Ci sono vaccini che ancora non hanno raggiunto un equilibrio stabile come quelli contro il COVID-19, l'influenza, soggetta a variazioni stagionali e profili immunitari a livello locale, e l'HPV, un programma vaccinale il cui impatto è destinato a crescere rapidamente nei prossimi anni. L'infezione da papillomavirus è la più comune malattia sessualmente trasmissibile al mondo, ed è responsabile della maggior parte dei casi di cancro cervicale e di numerose altre neoplasie, come i tumori orofaringei e anali. Se somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale, il vaccino può prevenire più del 90% dei casi di cancro della cervice uterina. Tuttavia, la copertura vaccinale globale per l'HPV rimane bassa: in Italia, solo il 38,8 % delle ragazze nate nel 2010 ha completato il ciclo vaccinale, mentre la copertura per i ragazzi della stessa coorte è solo del 31,8%. Anche a livello internazionale, in circa il 25% dei Paesi il vaccino non è ancora stato introdotto nei programmi di immunizzazione. I dati finora emersi non lasciano dubbi e le prospettive future sono indubbiamente promettenti: le vaccinazioni hanno avuto e avranno un impatto senza precedenti sulla salute globale e sulla riduzione della mortalità, specialmente in età pediatrica. Tuttavia, il percorso verso una copertura vaccinale universale ed equa è ancora lontano dal completamento. Ostacoli come l'esitazione vaccinale, le disuguaglianze nell'accesso e la crisi economica globale richiedono sforzi concertati e strategie mirate. Per affrontare queste sfide, è cruciale il coinvolgimento attivo di tutti gli attori, dai pediatri agli educatori, fino ai governi, in un impegno comune volto a promuovere l'alfabetizzazione sanitaria e a sensibilizzare l'opinione pubblica sui benefici indiscutibili delle vaccinazioni. Solo attraverso una rete solida e un approccio integrato sarà possibile raggiungere l'obiettivo di una copertura vaccinale adeguata, che dovrà essere però affiancato ai progressi sociali, economici o educativi sulla salute e sul benessere, nell'obiettivo comune di riduzione ulteriore della mortalità e miglioramento della qualità della vita.

Bibliografia di riferimento

Rand, C. M., & Olson-Chen, C. (2023). Maternal Vaccination and Vaccine Hesitancy. *Pediatric Clinics of North America*, 70(2), 259–269. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2022.11.004>.
Shattock, A. J., Johnson, H. C., Sim, S. Y., Carter, A., Lambach, P., et al. (2024). Contribution

of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *The Lancet*, 403(10441), 2307–2316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00850-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00850-X).

Zhou, F., Jatlaoui, T. C., Leidner, A. J., Carter, R. J., et al. (2024). Health and Economic Benefits of Routine Childhood Immunizations in the Era of the Vaccines for Children Program - United States, 1994-2023. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 73(31), 682-685. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7331a2>.

Marchetti F. Le vite salvate dai vaccini negli ultimi 50 anni. *Medico e Bambino*, 2024/5.



SFIDE. OVVERO: NUTRIZIONE, ASCOLTO E PROMOZIONE DELLA SALUTE DEL BAMBINO CON PROBLEMI COMPLESSI

Confronto A. Selicorni, G. Zampino
A cura di V. Nuvoli, F. Burlo

L'espressione "bambini con bisogni assistenziali complessi" (*Children and Youth with Special Health Care Needs - CYSHCN*) fa riferimento ai bambini che presentano un rischio aumentato di sviluppare condizioni croniche che richiedono interventi sanitari e assistenziali differenziati sia per tipologia che per intensità rispetto a quelli necessari per la popolazione pediatrica generale. Negli ultimi decenni, grazie ai progressi nella medicina e alla riduzione delle morti dovute a malattie infettive, è notevolmente aumentata la sopravvivenza di bambini affetti da condizioni che un tempo erano considerate letali. Questo fenomeno ha contribuito all'incremento della prevalenza di malattie croniche e disabilitanti¹. In considerazione della complessità clinico-assistenziale di questi bambini, nonché dell'inguaribilità della condizione, questi bambini sono eleggibili alle cure palliative pediatriche, che in Italia sono un diritto sancito dalla legge 38/2010^{2,3}. Le cure palliative pediatriche sono un approccio olistico che comprende tutti gli aspetti clinici, sociali, psicologici e spirituali del bambino e della sua famiglia⁴.

Secondo i dati della Commissione Europea, nel 2021 circa il 4,4% dei bambini nell'Unione Europea ha riportato una disabilità, con circa l'1% dei casi caratterizzato da disabilità severa⁵. Negli Stati Uniti, i bambini con bisogni assistenziali speciali rappresentano una parte significativa della spesa sanitaria pediatrica, assorbendo il 70-80% del totale. Questi pazienti hanno una probabilità quattro volte maggiore di essere ospedalizzati rispetto ai loro coetanei sani, con ricoveri mediamente otto volte più lunghi e una probabilità tre volte superiore di richiedere cure intensive¹. In Italia si stima che la prevalenza dei bambini eleggibili alle cure palliative sia di 34-54 bambini/100,000 abitanti, 18 bambini/100.000 abitanti per le cure palliative specialistiche⁶. Ciononostante, queste cure sono ad oggi garantite solo al 15-18% dei bambini che ne avrebbero bisogno⁷.

Tra le patologie ad alta complessità assistenziale, le malattie rare, con un'incidenza inferiore a 1 su 2000, rappresentano una sfida importante. Queste patologie sono di origine genetica, croniche e spesso disabilitanti, e la loro rarità rende difficile sia lo sviluppo di terapie efficaci che il fornire risposte esaustive alle famiglie in termini di eziologia e prognosi. Si stima che esistano tra 7000 e 8000 malattie rare, molte delle quali si manifestano già in età pediatrica, potendo cau-

sare limitazioni funzionali significative che ostacolano la partecipazione del bambino alle attività quotidiane, quali la scuola, il gioco e la vita di relazione¹.

La complessità assistenziale di questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare coordinato. In questo contesto, il concetto di *Medical Home*, introdotto negli Stati Uniti nel 1967, rappresenta un modello di riferimento. Questo approccio prevede una figura sanitaria centrale, scelta dalla famiglia, che coordina l'assistenza sanitaria e garantisce un'assistenza accessibile, continua e globale, centrata sulla famiglia, coordinata, empatica e culturalmente idonea. È obiettivo delle cure palliative garantire la miglior qualità di vita possibile, cercando di assicurare le cure a casa del bambino⁴.

In questo sistema complesso, il pediatra di famiglia svolge un ruolo cruciale. Oltre a valutare lo stato di salute del bambino da un punto di vista clinico, egli deve considerare anche fattori sociali, ambientali ed economici. Le priorità comprendono il monitoraggio dello stato nutrizionale, il mantenimento del ritmo sonno-veglia e la sorveglianza sull'immunizzazione. Il pediatra è anche il punto di contatto tra la famiglia e i servizi specialistici, assicurando che le necessità del bambino vengano adeguatamente soddisfatte¹.

Un'ulteriore sfida è rappresentata dalla transizione assistenziale dall'età pediatrica a quella adulta. Sebbene sia fondamentale garantire la continuità e la qualità delle cure, la medicina dell'adulto spesso non è preparata ad affrontare le esigenze di questi pazienti per vari motivi: ha la consuetudine di rivolgersi direttamente al paziente e poco alle famiglie, le strutture sanitarie per adulti sono generalmente orientate a gestire pazienti autonomi, con limitate risorse dedicate a chi richiede assistenza continua e, spesso, viene rivolta poca attenzione alla promozione dello sviluppo dell'autonomia personale, che comprende anche la gestione delle relazioni interpersonali e delle risorse economiche, l'integrazione occupazionale e la sessualità¹.

In conclusione, l'approccio alla gestione dei bambini con bisogni assistenziali complessi deve essere olistico, multidisciplinare e ben coordinato. Le malattie rare e disabilitanti rappresentano una sfida significativa non solo per la loro complessità clinica, ma anche per il loro impatto psicologico e sociale sulle famiglie. Un'efficace gestione richiede il coinvolgimento di diverse figure professionali, ognuna delle quali contribuisce alla cura globale del bambino¹.



Bibliografia

1. Zampino G, Selicorni A. Pediatria della disabilità. Prospettive in pediatria. 2010;40(159-160):89-101.
2. Benini F, Papadatou D, Bernadà M, Craig F, De Zen L, Downing J, et al. International Standards for Pediatric Palliative Care: From IMPaCCT to GO-PPaCS. *J Pain Symptom Manage*. 2022 May;63(5):e529-e543.
3. "Gazzetta Ufficiale", *Gazzetta Ufficiale*, consultato il 22 ottobre 2024, <https://www.gazzettaufficiale.it/gunewsletter/dettaglio.jsp?service=1&datagu=2010-03-19&task=dettaglio&numgu=65&redaz=010G0056&tmstp=1269600292070>.
4. Amarrì S, Fantini S, Ardolino MT. Le cure palliative pediatriche: definiamole meglio. *Medico e Bambino* 2022;41(2):85-91.
5. "Health statistics - children - Statistics Explained", Language selection | European Commission, consultato il 22 ottobre 2024, https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Health_statistics_-_children&oldid=508288.
6. Benini F, Bellentani M, Reali L, Lazzarini P, De Zen L, Pellegatta F, Aprile PL, Scaccabarozzi G. An estimation of the number of children requiring pediatric palliative care in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021 Jan 7;47(1):4.
7. consultato il 22 ottobre 2024, <https://sip.it/2024/05/27/cure-palliative-per-neonati-e-bambini-garantite-solo-al-15-18/>.

SE NE VEDONO E SE NE SENTONO DI TUTTI I COLORI, OVVERO: ABBAGLI, NOVITÀ, DUBBIE CONFERME IN GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA, DAL DOLORE ADDOMINALE IN POI

*Confronto G. Maggiore, S. Lega
A cura di E. Zuliani, L. Mosole*

La gastroenterologia pediatrica è una disciplina caratterizzata da continue innovazioni e sfide, soprattutto nel riconoscimento e nella gestione delle patologie più complesse, come l'atresia biliare e le malattie epatiche neonatali. In questo contesto, la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo rappresentano la chiave per migliorare gli esiti clinici per cui un ruolo fondamentale lo occupano le novità tecnologiche e terapeutiche più promettenti.

Innovazione tecnologica: Popo'App per il riconoscimento delle feci acoliche

Una delle novità più significative nel campo della diagnosi precoce dell'atresia biliare è lo sviluppo di **Popo'App**, un'applicazione per smartphone che consente il riconoscimento automatico delle feci acoliche nei neonati. La diagnosi precoce dell'atresia biliare è cruciale per garantire interventi tempestivi e migliorare la prognosi. Utilizzando un algoritmo basato su immagini e un sistema di apprendimento automatico, **Popo'App** ha dimostrato un'accuratezza del 99,4% nella classificazione delle feci, identificando tutte le feci acoliche senza falsi negativi. Questo strumento, facile da usare, potrebbe rivoluzionare il processo di screening per l'atresia biliare, consentendo ai genitori e ai professionisti sanitari di riconoscere precocemente i segni critici della malattia e intervenire prima che la condizione si aggravi.

Screening precoce per la colestasi neonatale: il ruolo della bilirubina diretta

Un altro progresso fondamentale nel campo della gastroenterologia pediatrica è rappresentato dalla valutazione della **bilirubina diretta (DB)** come strumento di screening per le malattie epatiche colestatiche, in particolare l'atresia biliare. Studi recenti hanno dimostrato che un valore soglia di **0,6 mg/dL** di bilirubina diretta è altamente sensibile e specifico nel prevedere la presenza di malattie epatiche colestatiche nei neonati. Tuttavia, nonostante l'efficacia dello screening, è emerso che una grande percentuale di neonati con DB elevata non riceve un adeguato follow-up post-dimissione, evidenziando una lacuna significativa nella gestione clinica. Migliorare i protocolli di monitoraggio per i neonati con valori elevati di DB potrebbe portare a diagnosi più tempestive e trattamenti più efficaci.



Nuovi farmaci per la colestasi pediatrica: inibitori del trasportatore di acidi biliari ileali (IBAT)

Un passo avanti cruciale nel trattamento della **colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC)** e della **sindrome di Alagille** è rappresentato dall'introduzione di nuovi farmaci come **maralixibat** e **odevixibat**, inibitori del trasportatore di acidi biliari ileali (IBAT). Questi farmaci hanno mostrato un notevole miglioramento nella gestione del **prurito colestatico**, un sintomo debilitante in questi pazienti, contribuendo a migliorare la qualità della vita. Studi clinici hanno inoltre suggerito che questi inibitori possano influenzare positivamente la sopravvivenza libera da eventi, aprendo la strada a nuove possibilità terapeutiche per malattie gastrointestinali e epatiche sia pediatriche che adulte.

Trattamento dell'epatite C pediatrica con antivirali ad azione diretta (DAA)

Un altro importante aggiornamento riguarda la gestione dell'**epatite C pediatrica**, che ha subito una svolta con l'introduzione degli antivirali ad azione diretta (DAA). Questi farmaci hanno reso possibile l'eradicazione del virus in oltre il 90% dei pazienti trattati, con effetti collaterali minimi. Sebbene l'infezione da HCV sia meno frequente nei bambini, la possibilità di trattare efficacemente l'epatite C anche in età pediatrica rappresenta un'opportunità importante per prevenire le conseguenze a lungo termine della malattia epatica. Tuttavia, rimangono delle sfide, come i costi elevati e la mancanza di strumenti per interrompere la trasmissione verticale dell'HCV dalla madre al neonato.

Colestasi neonatale e infantile: un approccio diagnostico

La diagnosi precoce della **colestasi neonatale e infantile (NIC)** è fondamentale per distinguere tra condizioni chirurgiche correggibili e malattie genetiche o metaboliche che richiedono un trattamento medico. Un gruppo di esperti ha sviluppato un **position paper** basato su evidenze scientifiche per guidare i pediatri nella diagnosi della NIC. La corretta identificazione dell'eziologia della colestasi nei neonati può migliorare significativamente gli esiti clinici, evidenziando la necessità di un approccio sistematico e ben strutturato per affrontare queste patologie complesse.

Miglioramento dell'accesso al trapianto di fegato pediatrico

Infine, uno degli aspetti più critici nella gestione delle malattie epatiche pediatriche avanzate è il trapianto di fegato. In Italia, l'adozione di nuove politiche di **allocazione nazionale** e la **divisione obbligatoria degli innesti** hanno contribuito a ridurre la mortalità in lista d'attesa per il trapianto di fegato pediatrico. L'analisi di un periodo di 16 anni ha mostrato che queste modifiche hanno migliorato l'ac-

cesso al trapianto per i pazienti pediatrici, senza compromettere la sopravvivenza a lungo termine. Questo dimostra come l'ottimizzazione delle politiche sanitarie possa avere un impatto positivo significativo sugli esiti clinici dei pazienti più vulnerabili.

Conclusion

Le innovazioni tecnologiche e terapeutiche in gastroenterologia pediatrica stanno trasformando la gestione di condizioni complesse come l'atresia biliare, la colestasi e l'epatite C nei bambini. Tuttavia, rimangono sfide significative, come la necessità di migliorare il follow-up post-screening e l'accesso ai trattamenti più costosi.

Bibliografia di riferimento

- Angelico R, Liccardo D, Paoletti M, Pietrobattista A, Basso MS, Mosca A, Safarikia S, Grimaldi C, Saffioti MC, Candusso M, Maggiore G, Spada M. A novel mobile phone application for infant stool color recognition: An easy and effective tool to identify acholic stools in newborns. *J Med Screen*. 2021 Sep;28(3):230-237. doi: 10.1177/0969141320974413. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33241758.
- Lerer R, Barash L, Nafday S, Kogan Liberman D, Ovchinsky N. Evaluation of Newborn Direct Bilirubin As Screening for Cholestatic Liver Disease. *JPGN Rep*. 2023 Aug 21;4(4):e345. doi: 10.1097/PG9.000000000000345. PMID: 38034462; PMCID: PMC10684158.
- Jeyaraj R, Maher ER, Kelly D. Paediatric research sets new standards for therapy in paediatric and adult cholestasis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024 Jan;8(1):75-84. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00259-6. Epub 2023 Nov 22. PMID: 38006895.
- WHAT THE PEDIATRICIAN SHOULD KNOW ABOUT THE TREATMENT OF HEPATITIS C IN THE ERA OF NEW DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUGS (Medico e Bambino 2024;43(2):17-25. doi: 10.53126/MEB43017).
- Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, Bondioni MP, Boroni G, Calvo PL, et al. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis*. 2022 Jan;54(1):40-53. doi: 10.1016/j.dld.2021.09.011. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34688573.
- Spada M, Angelico R, Trapani S, Masiero L, et al; Italian College of Liver Transplant Program. Tailoring allocation policies and improving access to paediatric liver transplantation over a 16-year period. *J Hepatol*. 2024 Mar;80(3):505-514. doi: 10.1016/j.jhep.2023.11.031. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38122833.



TIROIDE, INSULINA, GH. OVVERO TRE NOVITÀ PER TRE ORMONI... E TUTTE LE DOMANDE DEL MONDO IN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

Confronto F. Chiarelli, E. Faleschini

A Cura di C. Rodaro, S. Coslovich, F. Lauriola, M.T. Quarta

INSULINA

L'insulina venne scoperta nel 1921 da Banting e Best e nel 1969 Dorothy Crowfoot Hodgkins rivelò che si trattava di un esamero. Negli anni '50 Frederick Sanger ne determinò la sequenza amminoacidica e negli anni '60 Donald Steiner scoprì la proinsulina, suo precursore. A partire dagli anni '70, lo sviluppo di analoghi dell'insulina ha portato alla creazione di insuline ad azione rapida e insuline ad azione prolungata, migliorando il controllo glicemico dei pazienti. L'introduzione di penne per insulina, pompe per infusione continua di insulina sottocutanee - i microinfusori - e sistemi di monitoraggio continuo del glucosio hanno rivoluzionato la gestione del diabete.

La necessità di trovare nuove terapie sempre più automatizzate e tendenti al fisiologico nasce dal fatto che, nonostante i progressi nelle terapie insuliniche e nei dispositivi di monitoraggio, molti pazienti non raggiungono obiettivi glicemici ottimali con un'emoglobina glicata media dell'8,4% (se si fa riferimento al registro del *T1D Exchange Clinic* che ha coinvolto circa 16.000 partecipanti) con un'aspettativa di vita di 10-15 anni inferiore rispetto alla popolazione non diabetica¹.

Quali saranno i progressi inerenti all'insulina che ci aspettano nei prossimi decenni? In primis, una futura rivoluzione in ambito diabetologico potrebbe essere la produzione di terapie in grado di modificare la malattia, tra cui terapie immunomodulanti per il diabete di tipo 1 e agenti di supporto delle cellule beta per il diabete di tipo 2. Un esempio di terapia modificante la malattia è il teplizumab, anticorpo anti-CD3, che ha dimostrato la capacità di ritardare di 32,5 mesi l'esordio clinico del diabete di tipo 1 se somministrato per 14 giorni, una volta sola, in individui ad alto rischio, con positività autoanticorpale e disglucemia.

In secondo luogo, siamo in attesa della produzione di insuline con una farmacocinetica ancora più veloce, di insuline a somministrazione settimanale, di insuline orali e di insuline smart glucosio-responsive che aumentino la concentrazione nel circolo in condizioni di iperglicemia.

Le insuline intelligenti (o *smart insulin*) sono delle insuline progettate per essere reattive al glucosio e, quindi, di autoregolarsi in base alle fluttuazioni dei livelli di glucosio nel sangue. L'obiettivo fondamentale è quello di semplificare la somministrazione dell'ormone, eliminando la necessità per gli individui di considerare vari fattori come l'apporto calorico, il consumo di carboidrati, l'esercizio

fisico e il timing nel calcolare il dosaggio dell'insulina. Il sistema che permette tale funzionamento si basa nel racchiudere l'insulina in una matrice polimerica reattiva al glucosio in modo che sia rilasciata in maniera proporzionale al livello glicemico. Nonostante i significativi progressi attualmente non esistono applicazioni cliniche per le insuline intelligenti. In letteratura esiste un esempio di un'insulina intelligente, MK-2640, che ha mostrato promesse negli studi preclinici ma che ha fallito nei trial clinici, evidenziando le sfide nel tradurre queste tecnologie dalla ricerca all'applicazione clinica².

In terzo luogo, ci aspettiamo lo sviluppo di fonti cellulari rinnovabili di insulina, come le beta cellule derivate da cellule staminali pluripotenti indotte o da cellule staminali di origine embrionale.

Una ulteriore novità è rappresentata dall'integrazione dell'intelligenza artificiale nella gestione del diabete. La tecnologia alla base dell'intelligenza artificiale le permette di apprendere autonomamente dai dati esistenti e da quelli che man mano vengono accumulati. La sfida nella gestione del diabete di tipo 1 è l'integrazione di tale tecnologia per raggiungere l'automazione completa del controllo della glicemia e dell'infusione insulinica, nota come "pancreas artificiale". Si tratta di fornire un sistema di supporto decisionale andando a migliorare quegli algoritmi che mettono in comunicazione la pompa per insulina con i sistemi di monitoraggio della glicemia. Questi algoritmi, oltre a calcolare la dose di insulina in base alla differenza tra il target glicemico e il valore misurato, riescono ad adattare la dose di insulina in base alla velocità di variazione della glicemia e ad altre variabili che gli attuali microinfusori non riescono ancora a considerare (per cui deve intervenire attivamente il paziente). Attualmente esistono già delle applicazioni cliniche con buoni risultati dal punto di vista del tempo nella fascia di target (TIR), con risultati incoraggianti anche nei pazienti pediatrici. Tuttavia, attualmente non ci sono esperienze cliniche con sistemi completamente automatizzati e la scelta del sistema dipende dalle caratteristiche cliniche dei pazienti e dall'esperienza del clinico³.

Nonostante i progressi in questo campo, un problema irrisolto è l'attuale fallimento nel garantire l'accesso equo all'insulina per tutti i pazienti, una sfida globale su cui già Banting si interrogava, dichiarando «... *l'insulina appartiene al mondo, non a me*»⁴.

TIROIDE

La malattia di Graves è spesso associata ad ipertiroidismo e nei giovani può dare manifestazioni che vanno oltre la tiroide, come complicazioni cardiovascolari e psicologiche, seppur con raro coinvolgimento oculare e dermatologico. In ambito pediatrico è piuttosto rara (1-5% dei casi totali) con una prevalenza che aumenta



con l'età, raggiungendo il picco durante l'adolescenza.

La malattia è più comune nelle ragazze rispetto ai ragazzi (rapporto 5:1). Gli anticorpi TRAb stimolano i recettori del TSH portando all'ingrossamento della tiroide e alla produzione eccessiva di ormoni tiroidei con conseguenti sintomi tipici come la tachicardia, l'irritabilità, i disturbi del sonno e difficoltà di concentrazione. Il trattamento di prima scelta sono i farmaci antitiroidei (carbimazolo e matimazolo) con miglioramento in 2-6 settimane e deve durare almeno 3 anni. Il trattamento definitivo, in caso di fallimento, consiste nella tiroidectomia totale (o quasi totale) oppure nella terapia con radioiodio (non raccomandato sotto i 5 anni o nei gozzi troppo estesi).

Ci sono alcune novità terapeutiche con farmaci biologici, in particolare anticorpi bloccanti il recettore per il TSH con risultati promettenti negli adulti. Il teprotumumab, anticorpo monoclonale, è già stato approvato per il trattamento dell'oftalmopatia tiroidea negli adulti ed ulteriori studi sono necessari per valutarne l'efficacia in età pediatrica⁵.

LAGH

Per i bambini affetti da deficit dell'ormone della crescita c'è un'importante novità in endocrinologia pediatrica: i LAGH. Si tratta di ormoni della crescita a lunga durata d'azione, che necessitano di una sola somministrazione settimanale. Visto che il principale motivo che causa una scarsa aderenza terapeutica all'ormone della crescita a somministrazione giornaliera è la necessità di 365 iniezioni all'anno, i LAGH sono una novità che potrebbe aumentare la qualità di vita e la compliance al trattamento di questi bambini.

Esistono diverse formulazioni di LAGH con differenti profili farmacocinetici e farmacodinamici. Questi includono formulazioni pegilate, profarmaci, ormoni della crescita modificati in modo da aumentarne l'affinità con l'albumina e proteine di fusione. In Europa sono attualmente disponibili la lonapegsomatropina, profarmaco che viene convertito nella sua forma attiva dopo la somministrazione, il somapacitan, ormone della crescita modificato per legarsi reversibilmente all'albumina e prolungando la propria emivita, e il somatrogon, ormone della crescita che viene fuso con un'altra proteina per prolungarne l'emivita. In Italia è disponibile per la prescrizione da parte di uno specialista pediatra endocrinologo solo il somatrogon (Ngenla). Più nel dettaglio, il somatrogon consiste nell'ormone della crescita fuso con 3 copie del peptide C-terminale della beta-hCG.

Studi clinici hanno dimostrato la non inferiorità dei LAGH rispetto all'ormone della crescita a somministrazione giornaliera in termini di miglioramento della velocità di crescita nei bambini con deficit di GH. Per esempio, nello studio REAL 3, si sono dimostrati il profilo di sicurezza favorevole e l'efficacia del so-

mapacitan. Il monitoraggio indicato, durante il trattamento con LAGH è la misurazione delle IGF-1 a 4 giorni dalla dose iniettata e, nel caso dei pazienti in terapia con somatogon, ogni 3 mesi.

Gli eventi avversi riscontrati durante la somministrazione dei LAGH sono simili a quelli dovuti a somministrazione di ormone della crescita giornaliero, come la lipoatrofia nel sito di iniezione. Sono tuttavia necessari studi a lungo termine per valutare la sicurezza dei LAGH, in particolare per quanto riguarda il rischio di effetti collaterali ritardati.

Pur avendo un costo iniziale più elevato rispetto all'ormone della crescita a somministrazione giornaliera, il potenziale miglioramento dell'aderenza e il miglioramento della qualità di vita potrebbero portare a benefici economici a lungo termine. I LAGH costituiscono una potenziale rivoluzione per il trattamento dei pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita. Sebbene gli studi iniziali siano promettenti, sono però necessari ulteriori studi che valutino l'efficacia e la sicurezza di una terapia a lungo termine con i LAGH⁶⁻⁸.

Bibliografia

1. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):971-8. doi: 10.2337/dc15-0078. PMID: 25998289.
2. Krug AW, Visser SAG, Tsai K, Kandala B, Fancourt C, et al. Clinical Evaluation of MK-2640: An Insulin Analog With Glucose-Responsive Properties. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Feb;105(2):417-425. doi: 10.1002/cpt.1215. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30125349.
3. Cambuli VM, Baroni MG. Intelligent Insulin vs. Artificial Intelligence for Type 1 Diabetes: Will the Real Winner Please Stand Up? *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 24;24(17):13139. doi: 10.3390/ijms241713139. PMID: 37685946; PMCID: PMC10488097.
4. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med*. 2021 July; 27(7):1154-1164. doi: 10.1038/s41591-021-01418-2. PMID: 34267380.
5. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):341-352. doi: 10.1056/NEJMoa1910434. PMID: 31971679.
6. Grillo MS, Frank J, Saenger P. Long acting growth hormone (LAGH), an update. *Front Pediatr*. 2023 Sep 28;12:54231. doi: 10.3389/fped.2023.1254231. PMID: 37842029.
7. Mameli C, Orso M, Calcaterra V, Wasniewska MG, Aversa T, et al. Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2023 Jul;193:106805. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106805. Epub 2023 May 24. PMID: 37236413.
8. Savendahl L, Battelino T, Rasmussen MH, Brod M, Rohrich S, et al. Somapacitan in GH Deficiency: 4-Year Efficacy, Safety, and Treatment/Disease Burden Results From REAL 3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):2569-2578. doi: 10.1210/clinem/dgad183. PMID: 36995872.



TUTTA LA ORL... MINUTO PER MINUTO: DAI LAVAGGI NASALI, AL MAL D'ORECCHI, AI PROBLEMI DI LINGUAGGIO

Confronto A. Amaddeo, E. Muzzi

A cura di A. Ballaben, M. Pontrandolfo

Il pediatra ha frequentemente modo di confrontarsi con lo specialista otorinolaringoiatra per problematiche di incerta e difficile gestione, a causa di indicazioni terapeutiche eterogenee spesso senza una forte letteratura scientifica alla base. Un primo esempio molto banale, ma estremamente “di vita vera”, riguarda l'utilizzo dei lavaggi nasali con soluzione fisiologica. Si tratta di una pratica molto utilizzata in corso di infezioni delle vie respiratorie nel bambino piccolo, in tutti gli ambiti di cura, dall'ambulatorio PLS al Pronto Soccorso pediatrico. Nella pratica comune il lavaggio nasale viene spesso utilizzato come terapia di supporto nella bronchiolite, senza tuttavia evidenze di efficacia. Un RCT del 2015 ha analizzato 133 bambini ammessi per bronchiolite in Pronto Soccorso, comparando l'utilizzo di lavaggi nasali con soluzione isotonica o ipertonica con lo *standard care*. Lo studio ha evidenziato un aumento della SpO₂ statisticamente significativo nel gruppo trattato con soluzione isotonica già a 5 minuti dalla somministrazione. Tuttavia, il grado di distress respiratorio (valutato secondo lo score WARM) non ha subito variazioni. Sempre nel 2015, è stata pubblicata una review della Cochrane sull'utilizzo dei lavaggi nasali in corso di infezione delle alte vie respiratorie. Le conclusioni suggeriscono che la pratica potrebbe dare un sollievo sintomatologico, seppur i dati raccolti sono insufficienti e spesso ad alto rischio di *bias*; inoltre, per quanto assolutamente sicuri, i lavaggi nasali sono molto spesso mal tollerati dal bambino.

Un secondo grande capitolo riguarda l'ipertrofia adenoidea, in relazione ai disturbi respiratori del sonno e alle otiti recidivanti. Le adenoidi fanno parte del sistema NALT (tessuto linfoide associato al naso) e sono fondamentali per la risposta immunitaria ai patogeni respiratori e digestivi nei bambini. Crescono rapidamente durante l'infanzia, in particolare tra i 3 e i 6 anni. Non a caso questa è anche la fascia di età in cui si riscontrano con maggiore frequenza i disturbi respiratori ostruttivi del sonno.

Questi si caratterizzano per una alterazione nel normale pattern di ventilazione e ossigenazione nel sonno, comportando sintomatologie quali russamento, apnee, respirazione orale, eccessiva sudorazione, iperattività diurna o eccessiva sonnolenza diurna. L'inquadramento diagnostico si avvale di saturimetria, capnografia e poligrafia/polisonnografia notturna. Il gold standard terapeutico in questi casi è l'adenotonsillectomia, in quanto è dimostrata una risoluzione del quadro nell'oltre 80% dei casi nel bambino senza altre comorbidità.

L'ipertrofia adenoidea è spesso causa di otiti medie recidivanti e/o effusive. L'otite media effusiva (OME) si definisce come la presenza di liquido nell'orecchio medio senza segni di infezione acuta. È una condizione piuttosto comune nei bambini, ma che non va sottovalutata: se cronica può infatti causare perdita dell'udito. In caso di sospetto clinico la valutazione specialistica è d'obbligo, poiché la diagnosi si basa su otoscopia e timpanometria, e test audiometrici sono raccomandati. La gestione anche in questi casi non è semplice e sarà personalizzata: i trattamenti raccomandati sono quasi esclusivamente chirurgici. Il posizionamento di drenaggi timpanici è consigliato in casi di perdita dell'udito significativa o di otiti acute ricorrenti; sempre in caso di infezioni ricorrenti nuovamente risulta consigliata l'adenotonsillectomia. Trattamenti medici quali corticosteroidi inalatori od orali, antibiotici, decongestionanti o antistaminici sono sconsigliati per mancanza di efficacia a lungo termine e per i possibili effetti collaterali del loro utilizzo.

Riferimenti bibliografici

- Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016 Mar;105(3):292-6. doi: 10.1111/apa.13282. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26607495.
- King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
- Gulotta G, Iannella G, Vicini C, et al. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 4;16(18):3235. doi: 10.3390/ijerph16183235. PMID: 31487798; PMCID: PMC6765844.
- Simon F, Haggard M, Rosenfeld RM, Jia H, Peer S, Calmels MN, Couloigner V, Teissier N. International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018 Feb;135(1S):S33-S39. doi: 10.1016/j.anorl.2017.11.009. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29398506.



AUTISMO: PIÙ SI SA, MENO SI FA?

Confronto R. Devescovi, S. Vicari
A cura di V. Rossetti, C. Sparaventi

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è un disturbo neurologico evolutivo eterogeneo che si caratterizza per la compromissione nell'interazione sociale e nella comunicazione, e per la presenza di comportamenti e interessi ripetitivi. Il numero di bambini diagnosticati con ASD è aumentato costantemente negli ultimi due decenni, con una prevalenza stimata di 1 su 54 individui negli Stati Uniti e 1 su 77 in Italia. Il ASD è una condizione che interessa tutta la vita dell'individuo affetto, comportando elevati costi per la società, e un importante peso economico e morale per le famiglie.

I dati ci dicono che in tutto il mondo i bambini autistici accedono ai servizi intorno ai 5 anni di età, nonostante numerose ricerche abbiano dimostrato che interventi precoci mirati, iniziati entro i primi tre anni di vita, influenzino positivamente il neurosviluppo. L'*American Academy of Pediatrics* raccomanda l'esecuzione di screening specifici per ASD a 18 e 24 mesi di vita. Dal momento che in alcuni pazienti i primi sintomi emergono entro l'anno di età, Wiecekowsky et al nel 2021 hanno proposto con il loro studio l'esecuzione di test di screening più precoci, a partire dai 12 mesi di vita, con ripetizione dei test fino ai 36 mesi di età. Nello studio lo screening a 12 mesi ha permesso una diagnosi più precoce in alcuni pazienti, pur mostrando una sensibilità e una specificità più basse rispetto allo screening effettuato ai 18 mesi. Tuttavia, i falsi negativi possono essere rilevati con gli screening successivi e tra i falsi positivi sono emersi pazienti a cui sono stati diagnosticati altri disturbi dello sviluppo, e che hanno quindi giovato comunque della presa in carico precoce.

Spesso i servizi offerti non sono specifici per l'ASD: nella maggior parte delle regioni italiane i bambini con ASD ricevono trattamenti non specializzati a bassa intensità. In generale, il Sistema Sanitario Pubblico Italiano offre dalle 2 alle 6 ore di intervento settimanale, comprensive di logopedia, servizi educativi e neuropsicomotricità.

Esistono diverse tipologie di intervento non farmacologico che si possono effettuare nei bambini con ASD, che differiscono per le teorie alla base e per le modalità con cui vengono applicati. Questi comprendono:

- *Behavioral approaches*: derivano dalla teoria *operant learning* e sono caratterizzati dalla presentazione di informazioni puntuali, come uno stimolo, dalla esibizione di risposte mirate e dall'offerta di un rinforzo positivo; inizialmente vengono applicati in contesti clinici, per poi essere proposti anche in circostanze quotidiane. Le competenze target vengono scelte in base alle necessità del bambino.

- *Developmental approaches*: derivano dalla teoria costruttivista, secondo la quale lo sviluppo è il risultato dell'esplorazione attiva da parte del bambino dell'ambiente fisico e sociale circostante, supportato da partners più competenti nell'interazione, come i *caregiver*. Questi approcci si focalizzano quindi sul migliorare le interazioni genitore-bambino o bambino-bambino al fine di migliorare i deficit nella comunicazione e di conseguenza migliorare le competenze correlate allo sviluppo. Questi approcci vengono erogati nel contesto della routine quotidiana e gli obiettivi vengono scelti in base alla sequenza classica di sviluppo comunicativo e del linguaggio.
- *Naturalistic Developmental Behavioral Interventions* (NDBIs): prevedono l'utilizzo dei principi di apprendimento comportamentale (*behavioral*) per insegnare abilità scelte da una sequenza di sviluppo (*developmental*), in ambienti naturalistici e utilizzando ricompense naturali. Gli interventi vengono proposti nel contesto del gioco con controllo delle interazioni mediante turni bilanciati. Includono l'*Early Start Denver Model* (ESDM), l'*Enhanced Milieu Teaching* (EMT), il *Pivotal Response Treatment* e il *Join Attention, Symbolic Play, Engagement and Regulation* (JASPER).
- TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children*): progettate in base alla teoria di Schopler dei punti di forza, delle preferenze e dei bisogni di apprendimento delle persone con ASD, che includono la forza visiva relativa e il comfort della routine. Questi programmi sono quindi caratterizzati da routine di lavoro molto strutturato e dalla presentazione visiva delle informazioni.
- *Sensory-based interventions*: si basano sulla teoria che la funzione sensitiva sia fondamentale per lo sviluppo, e che disturbi in tale sfera possano avere, soprattutto nelle fasi precoci della vita, conseguenze sulle competenze sociali, comunicative e cognitive.
- *Animal-assisted interventions*: si basano sull'interazione con gli animali come contesto primario. L'intervento maggiormente rappresentato in questa categoria sono le attività con i cavalli, come andare a cavallo e le attività di *caring* dell'animale, che procurano un'esperienza multisensoriale che permette ai bambini di esercitare competenze nel contesto di multipli ambiti. Inoltre l'interazione umano-animale risulta essere un contesto più tranquillo, che può contribuire al benessere psicologico e di conseguenza al funzionamento sociale.
- *Technology-based interventions*: impiega uno o più tipi di tecnologie come mezzo primario di istruzione. Questo approccio si basa sul presupposto che molte persone con autismo hanno uno speciale interesse per la tecnologia, che la tecnologia fornisce formati prevedibili di informazioni e che permette all'utente di controllare il ritmo dell'interazione.



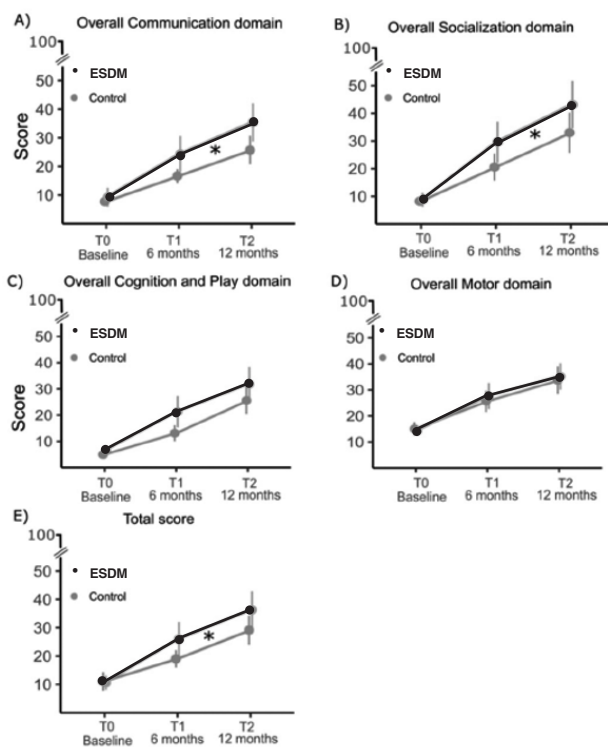
Sandbank et al hanno pubblicato una metanalisi degli studi riguardanti le varie tipologie di intervento non-farmacologico, mettendo in luce che ad ora quelli con maggiore evidenza di efficacia sono i *Developmental approaches* e gli NDBI. In Italia, è stato promosso l'*Early Start Denver Model* (ESDM), un modello di intervento precoce evidenced-based originariamente sviluppato nelle università americane. L'ESDM viene erogato durante il gioco e le attività quotidiane e può essere praticato in molti contesti diversi, tra cui asili nido e scuole materne, educazione genitoriale, ambulatori di neuropsichiatria, e può essere attuato da una varietà di professionisti, come psicologi, terapisti occupazionali, educatori dell'infanzia, analisti comportamentali e logopedisti.

Ci sono tre diversi studi condotti in Italia che hanno valutato l'intervento ESDM e che sottolineano la sua praticabilità all'interno delle comunità italiane, con risultati migliori rispetto al trattamento usuale (TAU = *treatment as usual*) nelle abilità cognitive, linguistiche e sociali (Devescovi et al. 2016, Colombi et al., Contaldo et al.).

Nel 2021 Devescovi et al. hanno pubblicato un importante studio che riporta i risultati del programma S.F.I.D.A. (Screening, Friuli-Venezia Giulia, Intervento, Diagnosi, Autismo), un programma di diagnosi e intervento precoci condotto nella Regione Friuli Venezia Giulia (FVG). Il primo obiettivo era quello di valutare la praticabilità concreta dell'intervento ESDM all'interno del sistema sanitario pubblico, il secondo obiettivo era confrontare l'efficacia del trattamento rispetto al TAU somministrato con la stessa frequenza settimanale. I terapisti erogavano l'ESDM nel contesto del gioco e delle attività quotidiane, condividevano gli obiettivi di trattamento con i genitori, che non erano formati per erogare l'ESDM ma osservavano la terapia, e discutevano le strategie dell'ESDM con loro alla fine di ogni sessione. Gli obiettivi e le strategie dell'ESDM, che venivano inoltre condivisi con gli insegnanti dei bambini, comprendevano: migliorare la comunicazione verbale e non verbale, il coinvolgimento sociale, l'imitazione, il gioco, lo sviluppo cognitivo, lo sviluppo motorio e le abilità adattive. Il trattamento usuale (TAU) era rappresentato invece dall'insieme dei servizi solitamente erogati in Italia, ossia la somministrazione da parte di professionisti autorizzati di interventi non specializzati per ASD, come logopedia, interventi educativi e psicomotricità.

Sono stati arruolati bambini che soddisfacevano i criteri diagnostici di ASD secondo il DSM-5 e che superavano la soglia per il ASD nell'*Autism Diagnostic Observation Schedule - Second Edition* (ADOS-2), somministrata da medici esperti prima dell'inizio dello studio. Il campione finale includeva 38 bambini di età compresa tra 19 e 43 mesi, distribuiti equamente in due gruppi bilanciati per età: un gruppo era quello sperimentale che riceveva l'ESDM e un gruppo

era quello di controllo che riceveva il TAU. Sia nel gruppo ESDM che nel gruppo TAU, i bambini hanno ricevuto il trattamento per 2 ore a settimana per un anno. Ogni team di trattamento includeva psicologi, logopedisti e terapeuti della neuropsicomotricità. Nessuno dei bambini arruolati aveva ricevuto alcun tipo di trattamento prima di entrare nello studio. La valutazione è stata fatta al basale (T0), dopo 6 mesi (T1) e 12 mesi (T2) di intervento. La praticabilità è stata valutata tramite questionari rivolti a genitori e terapeuti, tasso di compliance dei pazienti e di fedeltà dei terapeuti alla tipologia di intervento intrapresa. L'efficacia è stata valutata nei bambini tramite una serie di scale di valutazione specifiche per ASD (Bayley-III, WPPSI-III, ADOS-2, VABS-II, ESDM Curriculum Checklist, BOSCC). Questo studio supporta i precedenti studi condotti sull'ESDM in Italia e ne supera alcune limitazioni metodologiche grazie alla presenza di un gruppo di controllo trattato contemporaneamente in un contesto comparabile e a una maggiore omogeneità del campione in termini di età e numerosità dei bambini. I risultati hanno mostrato la praticabilità dell'intervento ESDM all'interno del sistema sanitario nazionale con un buon tasso di compliance da parte di pazienti e terapeuti: dai questionari emerge che la maggior parte dei terapeuti e dei genitori ritiene l'ESDM un approccio appropriato ed efficace per i bambini con ASD.





In termini di efficacia (vedi Figura) notiamo che i bambini che ricevevano l'ESDM hanno fatto maggiori progressi rispetto al gruppo TAU nell'area del linguaggio e della comunicazione, nelle abilità sociali e nell'area dei comportamenti maladattivi, come misurato dalla ESDM Curriculum Checklist e dall'ADOS-2 (segnalate con l'asterisco le differenze statisticamente significative). Questa osservazione trova supporto in diversi studi che hanno descritto come i comportamenti aggressivi e autolesionistici siano fortemente correlati con la difficoltà di linguaggio e con il deficit comunicativo. Attraverso la ESDM Curriculum Checklist, nel gruppo ESDM emerge un progresso significativo anche nelle abilità di imitazione che, come riportato da Vivanti et al., è considerato predittivo della risposta al trattamento: è ragionevole ipotizzare che, poiché le abilità imitative sono strettamente correlate allo sviluppo sociale e comunicativo, queste facilitino anche la condivisione da parte del bambino delle attività proposte dal terapeuta all'interno del quadro didattico dell'ESDM.

Non si sono osservate in nessuno dei due gruppi differenze significative dopo il trattamento nell'area dei comportamenti ristretti e ripetitivi, coerentemente con quanto osservato nello studio precedente di Estes e al., ossia che tale cambiamento richiede ulteriori trattamenti e più tempo. Da sottolineare che nello studio di Colombi et al. i bambini che partecipavano al gruppo ESDM hanno mostrato progressi più evidenti nel linguaggio e nell'area cognitiva. Questo potrebbe essere spiegato dalla maggiore frequenza dell'intervento, pari a 6 ore settimanali, rispetto alle 2 ore settimanali dello studio di Devescovi et al. In conclusione, lo studio di Devescovi e al. conferma che è possibile fornire un intervento efficace ed evidence-based, l'ESDM, all'interno del sistema sanitario pubblico italiano, un contesto in cui solitamente vengono erogati interventi non specializzati per l'ASD. Le sfide future comprendono la possibilità di individuare la frequenza ottimale del trattamento ESDM (dato che al momento il numero di ore non è correlato in modo chiaro alla risposta al trattamento) e la capacità di importare questo modello di intervento all'interno delle famiglie e delle scuole, al fine di aumentare il tempo di apprendimento a disposizione del bambino in un'ottica di cooperazione tra terapisti, genitori e insegnanti.

Bibliografia di riferimento

- Devescovi R., Colonna V., Dissegna A., Bresciani G., Carrozzini M., Colombi C. Feasibility and Outcomes of the Early Start Denver Model Delivered within the Public Health System of the Friuli Venezia Giulia Italian Region. *Brain Sci.* 2021, 11, 1191.
- Wieckowski AT, Hamner T, Nanovic S, Porto KS, Coulter KL, Eldeeb SY, Chen CA, Fein DA, Barton ML, Adamson LB, Robins DL. Early and Repeated Screening Detects Autism Spectrum Disorder. *J Pediatr* 2021;234:227-35.
- Sandbank M, Bottema-Beutel K, Crowley S, Cassidy M, Dunham K, Feldman JI, Crank J, Albarran SA, Raj S, Mahub P, Woynaroski TG. Project AIM: Autism Intervention Meta-Analysis for Studies of Young Children. *Psychol Bull.* 2020 Jan;146(1):1-29.

TRABOCCHETTI E TRUCCHI DEL MESTIERE IN GINECOLOGIA PEDIATRICA

*Confronto C. Bonin, MC. Lucchetti
A cura di F. Terenzi, A. Zampieri*

La capacità di eseguire un'adeguata valutazione ginecologica è una competenza fondamentale per il pediatra. L'ispezione routinaria dei genitali offre numerosi benefici, tra cui un maggiore comfort sia per la paziente che per il *caregiver* durante eventuali future valutazioni^{1,2}.

Questa pratica è importante non solo nelle pazienti prepuberi, ma anche nelle adolescenti, soprattutto in considerazione del crescente numero di ragazze con preoccupazioni riguardo all'aspetto estetico dei propri genitali: l'ispezione può rassicurare su varianti fisiologiche comuni, come l'ipertrofia delle piccole labbra³. Tuttavia, diversi studi in letteratura evidenziano una significativa difficoltà da parte degli operatori sanitari nel riconoscere correttamente le strutture anatomiche fisiologiche dei genitali esterni femminili. Questa lacuna è stata osservata non solo tra gli studenti di medicina, ma anche tra medici specializzandi e strutturati, sottolineando la necessità di una formazione più approfondita in quest'ambito^{4,5}.

Dalla nascita fino alle prime 8 settimane di vita, la neonata è sotto l'influenza degli estrogeni materni. Questo ha effetto sull'aspetto degli organi genitali femminili: in particolare le labbra maggiori appaiono piene e gonfie e c'è un significativo ispessimento e ingrossamento della porzione mediale del bordo vestibolare. Gli ormoni materni possono inoltre causare sanguinamenti o la comparsa di secrezioni vaginali, che normalmente cessano dopo due settimane di vita.

Dall'età di 3 fino a 8 o 9 anni, i livelli di estrogeni sono ai minimi, e i tessuti genitali diventano sempre più atrofici. Il solco vestibolare, alla base dell'orifizio vaginale, nella fase prepubere appare molto eritematoso a causa della marcata densità di capillari che circondano quest'area e, con traumi minori, può portare a sanguinamenti eccessivi. Intorno all'apertura dell'orifizio vaginale troviamo imene. L'imene, inizialmente spesso e ridondante, diventa sottile e traslucido con conformazioni variabili. Può essere anulare, a forma di mezzaluna, irregolare o a goccia. Alcune variazioni meno comuni dell'imene includono l'imene imperforato, microperforato e settato; nella maggior parte dei casi, la correzione di queste variazioni non è necessaria fino a quando la ragazza non raggiunge la pubertà.

Il pH della vagina è alcalino e le secrezioni vaginali o il sanguinamento non sono normali in questo periodo, se presenti vanno indagate per escludere un problema sottostante come un'infezione e la presenza di un corpo estraneo.

Le condizioni che in genere richiedono una valutazione ginecologica includono: secrezioni o sanguinamento vaginale, prurito, dolore vulvare e addominale, oppure motivi endocrini come anomalie del corso della pubertà, segni di virilizza-



zione e alterazioni del ciclo mestruale. Il pediatra può inoltre essere chiamato, nel sospetto di abuso sessuale, a cercare e descrivere prove oggettive di abuso. Esistono alcune strategie che possono essere messe in atto, al fine di favorire la compliance durante la visita: creare un ambiente accogliente (oggetti come libri, giocattoli e poster dovrebbero essere disponibili nella stanza), con un personale infermieristico “amico dei bambini”. Un altro accorgimento è quello di iniziare la visita esaminando altre parti del corpo, questo può aiutare a rassicurare la bambina e a guadagnare la sua fiducia. Nella raccolta dell’anamnesi, le domande saranno soprattutto rivolte ai genitori, ma è importante ottenere informazioni anche dalla paziente: fare domande riguardo alla scuola, agli animali domestici, ai giocattoli, ai libri preferiti, ai film o ai personaggi aiuterà spesso a stabilire un rapporto e a farle sentire a loro agio. In nessun caso una bambina dovrebbe essere fisicamente trattenuta o costretta a sottoporsi a un esame, poiché ciò è traumatico e di solito non produttivo.

La visualizzazione esterna degli organi genitali è in genere sufficiente per diagnosticare la maggior parte delle patologie che si presentano in età pediatrica. Raramente è necessario eseguire un esame interno, a meno che non si presentino problemi specifici come sanguinamento vaginale, secrezione vaginale ricorrente o non responsiva, sospetto di corpo estraneo o sospetto di tumore vaginale che richiedano ulteriori valutazioni. Il metodo preferito per valutare questi problemi è eseguire un esame in anestesia utilizzando un vaginoscopio a fibra ottica, un isteroscopio, un cistoscopio pediatrico o un endoscopio.

La posizione migliore per esaminare i genitali esterni e il terzo esterno della vagina in una bambina prepubere è “ginocchio al petto” o supina “a rana”. Posizioni alternative per l’esame possono essere utilizzate per garantire una valutazione completa se la bambina è eccessivamente ansiosa, come farla rimanere sulle ginocchia della madre mentre lei è seduta su una sedia, assistendola nel posizionarsi con le gambe a rana. Un’altra opzione è far sedere la madre sul tavolo di esame in posizione semi-reclinata con i piedi negli staffili e far sì che le gambe della bambina si appoggino sulle cosce della madre. Durante l’esame, le labbra maggiori devono essere separate delicatamente per visualizzare il vestibolo e l’orifizio imenale⁶. Nelle adolescenti, può essere utile fornire uno specchio affinché la paziente possa partecipare attivamente all’esame, imparare l’anatomia e localizzare con maggiore precisione eventuali fastidi⁷.

Alcune pazienti possono presentarsi con sintomi che richiedono il prelievo di secrezioni vaginali. Se il prelievo è indicato, si può utilizzare un tampone inumidito, anche se l’orifizio dell’imene è ancora piccolo in questa età, e l’uso di tradizionali tamponi di cotone può risultare fastidioso e può traumatizzare il tessuto circostante, creando piccole lesioni e sanguinamenti. Un altro metodo po-

trebbe essere quello di utilizzare un catetere endovenoso, collegato ad una siringa, con cui effettuare dei lavaggi vaginali e aspirare le secrezioni⁶.

Sanguinamento vaginale in età pediatrica

In caso di riscontro di sangue nel pannolino o nella biancheria intima, è fondamentale distinguere il sanguinamento vaginale da ematuria e sanguinamento gastrointestinale, escludendo cause come lacerazioni anali da stitichezza, malattie infiammatorie intestinali o diverticolo di Meckel. Anche se raro, il sanguinamento vaginale pre-menarchico deve essere sempre indagato, tenendo a mente che potrebbe rappresentare un segno di abuso sessuale.

Le cause non traumatiche di sanguinamento vaginale in ragazze prepuberi includono problemi come vulvovaginiti, prolapsi uretrali, corpi estranei vaginali, fusioni labiali, condizioni della pelle come il lichen scleroatrofico, disturbi ormonali e raramente tumori⁸.

La pubertà precoce è una condizione per la quale può risultare utile un'ecografia pelvica. Infatti, nonostante la diagnosi di pubertà precoce sia una diagnosi prevalentemente clinico-laboratoristica, i volumi ecografici di ovaio e utero permettono di predire in maniera piuttosto accurata la comparsa del menarca⁹.

Tra le cause traumatiche identifichiamo le abrasioni o lacerazioni, sia accidentali che conseguenti ad abuso sessuale infantile. I traumi accidentali sono comuni e di solito lievi. Se si sospetta abuso sessuale, si consiglia un esame forense tempestivo per rilevare segni associati come eritema, edema, contusioni, abrasioni e lacerazioni genitali, oltre a raccogliere campioni di DNA per analisi forensi.

La possibilità di lesioni fisiche inflitte o di abuso sessuale può essere affrontata chiedendo direttamente se ci sono state segnalazioni da parte del bambino o se sono stati notati comportamenti insoliti. In alternativa, può essere utile usare frasi come: "Quando vediamo un bambino con un problema genitale, dobbiamo sempre considerare la possibilità di abuso sessuale; hai delle preoccupazioni al riguardo?". Se la bambina è in una fase di sviluppo adeguata, si può chiedere: "C'è qualcosa che pensi possa causare il sanguinamento?" ed è importante che venga regolarmente interrogata anche da sola.

I medici devono inoltre tenere a mente la possibilità di mutilazione genitale femminile, una pratica illegale purtroppo ancora praticata in diversi Paesi⁸.

Bibliografia

1. Johnson, C. F. (2002). Child maltreatment 2002: Recognition, reporting and risk. *Pediatrics International*, 44, 554–560.
2. Robbins CL. Premenarchal girls' genital examination experiences. *J Adolesc Health*. 2012 Aug;51(2):179-83.
3. Sharp G. Genital body image education in young adolescent girls: A proof of concept pilot study. *Body Image*. 2023 Jun;45:318-322.
4. Davis A.L. Deliberate practice as an educational method for learning to interpret the



- prepubescent female genital examination. *Child Abuse Negl.* 2020 Mar;101:104379.
5. Scott RD. Do pediatric chief residents recognize details of prepubertal female genital anatomy: a national survey. *Child Abuse Negl.* 2005 Feb;29(2):195-205.
6. Pediatric Gynecology: Assessment Strategies and Common Problems Jane H. Kass-Wolff, R.N., M.S.,¹ and Ellen E. Wilson, M.D.
7. Simms-Cendan J. Examination of the pediatric adolescent patient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Apr;48:3-13.
8. Collins J, Maney J, Livingstone A Fifteen-minute consultation: Apparent vaginal bleeding in the pre-pubertal girl *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* 2021;106:142-148.
9. Cattoni A. Pelvic ultrasound and pubertal attainment in girls with sexual precocity: the pivotal role of uterine volume in predicting the timing of menarche. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jun 25;15:1417281.

BAMBINI FUORI DAI... BINARI. OVVERO: COSA C'ENTRA IL PEDIATRA COL GENDER

*Confronto G. Tornese, R. Di Mase
A cura di A. Vrinceanu, L. Donna*

La gestione della disforia di genere nei bambini e negli adolescenti rappresenta una sfida complessa e multiforme per i professionisti della salute. La disforia di genere è una patologia codificata dal manuale DSM-5, caratterizzata da distress provocato dal non allineamento tra identità di genere e genere assegnato alla nascita, oppure per la discriminazione sociale che ne può scaturire. Con “incongruità di genere” (termine preferito dalla classificazione ICD-11) invece si intende destigmatizzare la condizione, dato che si esprime lo stesso concetto, non ritenendolo però una patologia. Di seguito riassumiamo alcuni recenti studi che forniscono nuovi elementi sui fattori associati alla cure affermative di genere, sulle esigenze formative dei pediatri, sull’impatto dei trattamenti ormonali e sulle pratiche cliniche utili al supporto di questi pazienti.

In primo luogo, uno studio di Sorbara et al. esplora i fattori che influenzano l’età alla quale i giovani si presentano per le cure affermative di genere individuando tra i fattori principali il supporto familiare e sociale che gioca un ruolo cruciale, accelerando l’accesso alle cure. Le barriere economiche e logistiche, al contrario, possono ritardare la presentazione. Un ambiente familiare meno incline all’accettare l’incongruenza di genere comporta infatti un accesso tardivo alle terapie. In definitiva, lo studio evidenzia la necessità di migliorare l’accesso e il supporto alle famiglie per facilitare una presentazione precoce e adeguata. Quanto al compito dei pediatri, un altro lavoro di Santamaria et al. evidenzia le lacune nella preparazione dei pediatri rispetto alla cura dei pazienti transgender e l’efficacia di programmi di formazione mirati; il lavoro succitato, infatti, ha dimostrato che una formazione breve (nello specifico, un corso di 6 ore suddiviso in una parte teorica e una pratica) può migliorare significativamente le competenze dei pediatri, rendendoli più capaci di affrontare le esigenze specifiche dei pazienti transgender. Pertanto, risulta evidente l’importanza di sviluppare ulteriori programmi educativi per colmare queste lacune. Nello stesso senso, De Vries et al. offrono una panoramica su come i pediatri di base dovrebbero gestire l’incongruenza di genere e la disforia di genere sottolineando la necessità di un approccio multidisciplinare e una preparazione adeguata poiché è essenziale che i pediatri sappiano riconoscere e gestire queste condizioni con sensibilità e competenza. In particolare, il pediatra di famiglia è spesso il primo contatto medico del bambino, per cui ha il compito di identificare e di intervenire, se ciò fosse reso necessario



dalla presenza di potenziali fattori di rischio (sicurezza a casa, bullismo, abuso di sostanze, salute mentale, salute sessuale) nel periodo di ponte prima dell'invio allo specialista. Ancora, un lavoro recente di Barbi et al. fornisce linee guida su come i clinici dovrebbero rispondere alle preoccupazioni dei genitori riguardo ai bambini prepuberi con identità di genere diversa. Importante è conoscere che l'identità di genere si sviluppa precocemente e che, sebbene la diversità di genere non sia patologica, ma una varietà naturale dell'espressione di genere che riguarda 3-5% dei bambini in età prescolare, è fondamentale fornire un supporto precoce e puntuale già in tale fase della vita dei pazienti e delle loro famiglie. Anche Micangeli et al. discutono il ruolo cruciale del pediatra nella gestione dei bambini e adolescenti con disforia di genere esplorando le responsabilità del pediatra nel diagnosticare e gestire la disforia di genere, nonché nel fornire supporto durante il percorso di trattamento.

Rispetto all'importanza della terapia, Sorbara et al. analizzano la modalità in cui la tempistica delle cure affermative di genere influenza la salute mentale dei pazienti concludendo che avviare le cure in modo tempestivo può migliorare il benessere psicologico, ma è essenziale bilanciare la tempistica con una valutazione completa del paziente. Chen et al. hanno studiato l'impatto dei trattamenti ormonali sul funzionamento psicologico dei giovani transgender a distanza di due anni dall'avvio dei trattamenti stessi; i risultati hanno mostrato miglioramenti significativi nel benessere psicologico e sociale, con una riduzione dei sintomi di depressione e ansia, mediati dall'aumentata congruenza di genere, mettendo dunque in luce l'importanza di un accesso tempestivo e appropriato ai trattamenti ormonali per migliorare la qualità della vita dei pazienti. Inoltre, Sayeem et al. hanno esplorato la relazione tra disforia di genere e dolore cronico, in un campione di 8 adolescenti, registrando come i giovani con disforia di genere possono sperimentare dolore cronico per anni prima di avere accesso ai servizi terapeutici per la disforia di genere e che un trattamento integrato può migliorare i risultati di salute generale.

In conclusione, le più recenti e significative pubblicazioni scientifiche confermano che la comprensione e la gestione della disforia di genere nei giovani richiedono un approccio integrato che comprenda il riconoscimento precoce, la formazione adeguata dei professionisti e il monitoraggio continuo dei trattamenti. I recenti studi evidenziano l'importanza di una preparazione approfondita e di un accesso tempestivo alle cure per garantire il miglior supporto possibile ai giovani con disforia di genere.

Bibliografia di riferimento

- Sorbara JC, Ngo HL, Palmert MR. Factors Associated With Age of Presentation to Gender-Affirming Medical Care. *Pediatrics*. 2021 Apr;147(4). doi: 10.1542/peds.2020-026674.
- Santamaria F, Scandurra C, Mezzalana S, Bochicchio V, Salerno M, Di Mase R, Capalbo D. Unmet Needs of Pediatricians in Transgender-Specific Care: Results of a Short-Term Training. *Horm Res Paediatr*. 2023 Sep 25:1-7. doi: 10.1159/000533551.
- Chen D, Berona J, Chan YM, Ehrensaft D, Garofalo R, Hidalgo MA, Rosenthal SM, Tishelman AC, Olson-Kennedy J. Psychosocial Functioning in Transgender Youth after 2 Years of Hormones. *N Engl J Med*. 2023 Jan 19;388(3):240-250. doi: 10.1056/NEJMoa2206297.
- de Vries AL, Klink D, Cohen-Kettenis PT. What the Primary Care Pediatrician Needs to Know About Gender Incongruence and Gender Dysphoria in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2016 Dec;63(6):1121-1135. doi: 10.1016/j.pcl.2016.07.011.
- Barbi L, Roia A, Cosentini D, Bresciani G, De Zen L, Sandri F, Tornese G. Fifteen-minute consultation: The prepubescent gender-diverse child: how to answer parents' questions. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2023 Jul 19. doi: 10.1136/archdischild-2023-325709.
- Micangeli G, Profeta G, Colloridi F, Pirro F, Tarani F, Ferraguti G, Spaziani M, Isidori AM, Menghi M, Fiore M, Tarani L. The role of the pediatrician in the management of the child and adolescent with gender dysphoria. *Ital J Pediatr*. 2023 Jun 14;49(1):71.
- Sayeem M, Carter B, Phulwani P, Zempsky WT. Gender Dysphoria and Chronic Pain in Youth. *Pediatrics*. 2021 Oct;148(4).
- Sorbara JC, Chiniara LN, Thompson S, Palmert MR. Mental Health and Timing of Gender-Affirming Care. *Pediatrics*. 2020 Oct;146(4).

Acone Federica|Arcuti Federica|Atti Davide|Avino Gabriele|Bagni Maddalena|Baldioli Edoardo|Bellini Eleonora|Bondi Carolina|Bratta Anna|Breglia Benedetta|Bucciarelli Benedetta|Buffon Sara|Burlo Francesca|Cali Luisa|Capotondi Benedetta|Caridi Claudia|Carzaniga Viola|Casabona Federica|Catalano Aurora|Cecchetti Martina|Ceglia Michele|Cirilli Eleonora|Ciurlia Camilla|Colombo Davide|Compagnone Annamaria|Console Karen|Contratto Cecilia|Cunsolo Miriam|De Grande Bianca|De Luca Lorenzo|Alvio De Pra Sofia|Del Monte Marco|Di Francesco Domenico|Di Nora Alessandra|Di Noto Flavia|Dolce Rossana|Donna Lorenzo|Evola Maria Federica|Fachin Alice|Faiella Martina|Ferrari Matteo|Ferrigno Miriana|Fichera Federica|Filice Riccardo|Forte Francesco|Gabrielli Marco|Gazzitano Luana|Gibellato Elisabetta|Gizzi Gilda|Gobbi Nicola|Gulisano Chiara|Gurreri Antonella|Gustuti Violante|Iacono Anna|Iannicelli Angela|Inca ndela Valeria|Iorio Raffaele|Federico|La Cognata Daria|La Loggia Noemi|La Sala Valentina|Lasagna Julia|Lauriola Rossana|Lazzaretto Veronica|Lemmi Damiano|Lisanti Nunzia|Luongo Raffaella|Maestrini Giulia|Magn o Carlotta|Marano Lorenzo|Marrazzo Maria Laura|Marzari Lucia|Mattia Il aria|Mazza Silvia|Menconi Giulia|Monteleone Giulia|Morreale Chiara|Naim Alessandro|Nannola Chiara|Origliasso Roberto|Pangallo Elisabetta|Passarella Tommaso|Pellizzari Giulia|Pepe Alessia|Perre Enrico|Persogli a Marco|Pescini Aurora|Pezzoli Francesco|Pezzotta Federico|Pietrolati Gi na|Pisati Angelica|Polito Beatrice|Pollini Chiara|Pontrandolfo Michela|Proietti Gaffi|Giulia Ranieri|Alice Ranzetti|Irene Renzullo|Alba Martina|Rivellino Laura|Roberti Giulia|Rodaro Chiara|Romani Francesca|Ronca reggi Samuele|Roncoli Alessandro|Rossetti Vanessa|Rotolo Mariangela|Ruzzarin Alessandro|Sarno Ezio|Scacciati Massimo|Severi Eleonora|Sol idoro Sara|Spacco Giordano|Sparaventi Chiara|Spina Eleonora|Stagi Ca milla|Stella Alice|Stera Giacomo|Suppa Alessandro|Teodoro Mariapia|T onetto Stefania|Toto Martina|Trapani Laura|Traunero Arianna|Triniati Eu genio|Vanorio Barbara|Vecchi Martina|Visconti Federico|Volonnino Mar iangela|Vorini Vincenza|Vrinceanu Adelina Mihaela|Wiedemann France sca|Zafonte Mariafrancesca|Zago Alessandro|Zanin Federico|Zicoia Ma rrianna|Zonca Cristina Viviana|

contributi giovani

Un esordio subdolo di leucemia linfatica acuta

C. Stagi¹, M. Teodoro¹, V. Musso²,
S. Mariani², L. Moresco², E. Palmisani³,
M.C. Giarratana³, C. Micalizzi³, A. Gaiero²

¹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova, IRCCS Istituto Giannina Gaslini

²UOC Pediatria e Neonatologia, IRCCS Giannina Gaslini, Savona

³UOC Ematologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova

La leucemia linfatica acuta (LAL) rappresenta la neoplasia più frequente in età pediatrica, con massima incidenza tra il primo e il quinto anno di vita. Nel bambino più grande prevalgono le forme a prognosi infausta, spesso caratterizzate da alterazioni genetiche sfavorevoli, tra cui la traslocazione t(9;22). Nella maggior parte dei casi i sintomi d'esordio sono astenia, epatosplenomegalia ed alterazioni dell'emocromo. Il dolore osseo costituisce sintomo d'esordio, talora isolato, nel 15-50% dei casi.

Caterina, 7 anni, giunge per la prima volta presso il pronto soccorso di Savona per dolore toracico post-prandiale associato a sensazione di dispnea; dopo esecuzione di ECG normale e risoluzione spontanea del sintomo, viene dimessa con diagnosi di epigastralgia in possibile reflusso gastroesofageo. Torna in pronto soccorso tre giorni dopo per dolore all'arto superiore sinistro in assenza di traumi o sforzi eccessivi. Agli esami ematici lieve piastrinopenia (107.000/uL) e modesto rialzo degli indici di flogosi. Viene trattenuta in ricovero durante il quale la paziente è apiretica e in buone condizioni, il dolore presenta intensità variabile con iniziale localizzazione a livello omerale, quindi al gomito, in assenza di segni locali di infiammazione. La valutazione fisiatrica e gli esami di imaging (RX torace, spalla e omero; ecografia gomito) risultano normali, ma visti la sintomatologia subdola e la persistenza di esami lievemente alterati, vengono programmati un controllo a breve e una visita reumatologica pediatrica. Caterina rientra per dolore alla coscia destra dopo circa una settimana; agli esami piastrine in calo (74.000/uL), LDH al di sopra dei limiti di norma (507 U/L); viene trasferita presso Gaslini Genova. Qui lo striscio periferico risulta privo di cellule atipiche e l'immunofenotipo su sangue periferico mostra la presenza di cellule compatibili con linfoblasti B. L'agoaspirato midollare conferma la diagnosi di LAL di tipo B, con traslocazione t(9;22).

Il dolore osseo spontaneo non è un sintomo frequente in età pediatrica e nella diagnosi differenziale va sempre escluso l'esordio di LAL nonostante la possibile scarsa specificità iniziale dell'emocromo (nel nostro caso solo modesta riduzione delle piastrine), potenzialmente fuorviante e causa di ritardo diagnostico. Il dolore osseo leucemico è caratterizzato dalla tendenza a manifestarsi nelle ore notturne, dalla scarsa localizzazione del sintomo che spesso coinvolge sedi diverse, e dalla discrepanza tra l'entità del dolore e l'obiettività clinica; elementi di ulteriore sospetto sono la persistenza del dolore e la scarsa risposta agli antidolorifici classici. Non sembra presente una correlazione chiara tra genotipo e fenotipo con sintomatologia ossea.

Un caso beffardo di “pronazione dolorosa”

G. Avino^{1,2}, A. Amendolea²

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP)

²Azienda Toscana Nord Ovest, UOC Pediatria Cecina (Li)

Introduzione: Questo caso clinico aggiunge importanti informazioni alla letteratura esistente sulla pronazione dolorosa e sulla drepanocitosi, soprattutto considerando la sua rarità in bambini sotto l'anno di vita. Evidenzia inoltre l'importanza di considerare diagnosi differenziali in presenza di tumefazione dell'arto e dolore persistente, e sottolinea la necessità di un'approfondita anamnesi e test diagnostici, specialmente in presenza di barriere linguistiche.

Presentazione del caso: M.S.M., nato da una gravidanza normodecorsa e parto spontaneo senza complicazioni, si presenta al Pronto Soccorso a 9 mesi con dolore e tumefazione al gomito sinistro, risultando inconsolabile. L'anamnesi è resa difficile da una barriera linguistica e mancanza di documentazione. La radiografia del gomito e del braccio sinistro non mostra fratture. Durante la visita pediatrica, la madre mostra un termometro e paracetamolo, negando traumi recenti. Viene sospettato un processo infiammatorio articolare e viene eseguito un prelievo ematico, che rileva disidratazione, emoglobina a 5.2 g/dL e PCR a 18 mg/dL, valori confermati in due prelievi successivi. Per ottenere il consenso alla trasfusione, si contatta il padre in Senegal, ma non si ottengono informazioni anamnestiche rilevanti. Durante la notte, una cugina porta il libretto pediatrico, che rivela tre precedenti episodi di pronazione dolorosa risolti con successo a 2, 4 e 6 mesi in un altro ospedale. Ulteriori indagini del libretto regionale mostrano che la madre è portatrice di Hbs al 75%, mentre il padre è negativo. Viene quindi richiesto un test per la drepanocitosi, che risulta positivo. Il paziente viene trasfuso con successo e avviato a terapia con oncocarbide.

Conclusioni: Questo caso clinico insegna che la pronazione dolorosa è una dia-

gnosi improbabile nei bambini sotto l'anno di vita e che la presenza di tumefazione dell'arto richiede un'immediata esclusione di maltrattamenti o patologie infiammatorie. Sottolinea l'importanza di eseguire un emocromo in bambini con barriere linguistiche per evitare diagnosi tardive e gravi complicazioni. La gestione tempestiva e la corretta interpretazione dei dati clinici sono cruciali per il successo terapeutico e per prevenire futuri episodi critici.

Bibliografia

- Bain BJ. Neonatal/newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa. *J Clin Pathol* 2009;62(1):53-6.
- Colombatti R, Montanaro M, Guasti F, et al. Comprehensive care for sickle cell disease immigrant patients: a reproducible model achieving high adherence to minimum standards of care. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1275-9.
- de Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, Rees DC, Gulbis B; European Network for Rare and Congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol* 2011;86(1):72-5.
- Genadry KC, Monuteaux MC, Neuman MI, Lipsett SC. Management and Outcomes of Children With Nursemaid's Elbow. *Ann Emerg Med* 2021; 77:154.
- Hanes L, McLaughlin R, Ornstein AE. Suspected Radial Head Subluxation in Infants: The Need for Radiologic Evaluation. *Pediatr Emerg Care* 2021; 37.
- Inusa BPD, Colombatti R. European migration crises: the role of national hemoglobinopathy registries in improving patient access to care. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7).
- Po' C, Colombatti R, Cirigliano A, et al. The management of sickle cell pain in the emergency department: a priority for health systems. *Clin J Pain* 2013;29(1):60-3.
- Tsai CC, Chiang YP. The Usefulness of Dynamic Ultrasonography in Nursemaid's Elbow: A Prospective Case Series of 13 Patients Reconsideration of the Pathophysiology of Nursemaid's Elbow. *J Pediatr Orthop* 2023;43.
- Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet* 2017;390(10091):311-23.
- Welch R, Chounthirath T, Smith GA. Radial Head Subluxation Among Young Children in the United States Associated With Consumer Products and Recreational Activities. *Clin Pediatr (Phila)* 2017; 56:707.

Ematuria e non solo... a volte è questione di famiglia!

E. Sarno¹, I. Alberici², C. Lascola², R. Pillon², A. Pasini²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

²Pediatric Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Introduzione: Nell'algoritmo diagnostico dell'ematuria l'indagine genetica riveste un ruolo importante, soprattutto in caso di familiarità significativa.

Caso clinico: Riportiamo il caso di Dafne, giunta presso il nostro ambulatorio all'età di 4 anni per episodi ripetuti di macroematuria. Madre con microematuria isolata dai 3 anni di età, biopsiata ad 11 (referto non recuperabile), maculopatia destra (foro maculare e membrana epiretinica) e due episodi di distacco di retina;

padre con calcolosi; due sorelle minori in benessere. Anamnesi patologica remota negativa per patologie nefro-urologiche, traumatismi ed infezioni delle vie urinarie. Nei controlli successivi microematuria persistente (GR 200-300/mcl), isolata. Emocromo, coagulazione, funzionalità renale, pressione arteriosa ed ecografia renale nella norma. Alla luce dell'anamnesi e della storia clinica, eseguito studio genetico mediante NGS, esteso a tutti i membri della famiglia. La paziente è risultata affetta da sindrome di Alport, presentando la mutazione COL4A5 esone 51 (variante nucleotidica c.5043C>A, mai descritta in letteratura) ereditata dalla madre, e la variante c.[3725C>T] del gene COL4A5 esone 41, ereditata dal padre, risultando quindi in un quadro di eterozigosi composta X-linked. Inoltre, presenta polimorfismo in eterozigosi nel gene CNGB3, che da solo non dovrebbe determinare gli stessi problemi di visione della madre, che presenta anche la variante c.[370G>A] in eterozigosi, nel gene GNAT2 (descritta in letteratura in associazione ad acromatopsia a trasmissione AR). Contestualmente, una sorella aveva ereditato solamente la mutazione paterna, l'altra sorella (con padre biologico diverso), non aveva ereditato alcuna di queste mutazioni. I controlli eseguiti durante il follow up mostravano un quadro di microematuria, talora macroematuria, in assenza di proteinuria, in benessere. Il follow up oculistico ed audiometrico è al momento nella norma. A 4 anni dalla diagnosi, per comparsa di microalbuminuria intrapresa terapia con ramipril, con buona risposta. La peculiarità di questo caso clinico sono due: la prima l'aver ereditato dai genitori due mutazioni diverse, determinando un quadro di eterozigosi composta X-linked; la seconda la doppia componente genetica alla base del quadro oftalmologico materno, che per fortuna Dafne non ha ereditato.

Conclusioni: La sindrome di Alport è una glomerulopatia ereditaria progressiva, spesso associata a ipoacusia neurosensoriale e anomalie oculari, causata da mutazioni a carico delle subunità del gene delle catene alfa del collegane di tipo IV. La diagnosi di conferma viene effettuata mediante test genetici molecolari (NGS), che dimostrino mutazioni a carico dei geni COL4A3, COL4A4 e COL4A5. La genetica dovrebbe essere l'esame d'elezione nei pazienti con un quadro di microematuria persistente associata a familiarità.

Una strana "condotta alimentare"

M. Scacciati¹

¹Università degli studi di Pisa, AOUP Ospedale Santa Chiara

Presentiamo il caso di W., una ragazza di 14 anni di origine araba, che si è presentata all'attenzione del pediatra di fiducia per astenia ingravescente, vomito frequente (circa 3 volte al giorno), inappetenza, sapore metallico in bocca, alvo

stetico e dimagrimento significativo.

Alla visita iniziale, W. pesava 48 kg (-10 kg in un anno, 10-25° percentile) ed era alta 168 cm (75-90° percentile). Le condizioni generali erano scadute, con pallore e astenia, ma senza altre anomalie evidenti. La paziente aveva sviluppato un rifiuto verso i pasti tradizionali marocchini, preferendo cibi occidentali e salutari, comportamento iniziato con la diagnosi di diabete mellito del padre circa un anno prima. Nonostante i cicli mestruali regolari, negli ultimi mesi aveva avuto tre episodi sincopali, uno dei quali durante il digiuno per ramadān. Gli esami ematochimici mostravano anemia (Hb 11.2 g/dL) con alti livelli di ferritina (309 mg/mL), glicemia nella norma e screening per la celiachia negativo. All'analisi delle urine: glicosuria (300 mg/dL), pH 6, chetoni 40 mg/dL, albumina 70 mg/dL, leucocituria (103 pc), nitriti e flora batterica abbondante.

Veniva dunque disposto il ricovero nel reparto di Pediatria, dove veniva confermato il peso di W. di 48 kg (10-25° percentile) con un BMI di 16.5 (3° percentile) e PA 112/67 mmHg. Le condizioni generali erano discrete, con mucose pallide. Agli esami ematochimici: creatinina 2.66 mg/dL (eGFR Swartz 26.6 ml/min), azotemia 51.9 mg/dL, Hb 11.2 g/dL, WBC 15.300, vitamina D 12.9 ng/mL, PTH 12.6 pg/mL. L'EGA venoso ha mostrato pH 7.33, HCO₃⁻ 18, BE -6.8, Lac 1. **Esame urine:** glicosuria, chenuria, albuminuria e proteinuria (850 mg/24h), con diuresi 0.6 ml/kg/h e urinocoltura positiva per E. coli. La frazione di escrezione del sodio era 3.34%. Gli screening autoimmunitario e per la celiachia erano negativi, con valori normali di C3, C4, elettroforesi proteica e immunoglobuline. Nel sospetto di insufficienza renale con acidosi metabolica da tubulopatia con perdita di glucosio e bicarbonati, si è iniziata l'infusione di fisiologica, terapia antibiotica con amoxicillina/clavulanato e bicarbonati per os. La diuresi è ripresa con stabilizzazione della funzionalità renale.

Per il persistere dell'anemia (Hb minima 8.4 g/dL), inappetenza e astenia, sono state richieste ulteriori indagini: profilo proteine urinarie con proteinuria totale 692 mg/L, albumina 97.2 mg/L, IgG 43.7 mg/L, A1 microglobulina 254 mg/L. La biopsia renale ha confermato una nefrite tubulo interstiziale, e la visita oculistica ha riscontrato un'uveite anteriore. Veniva dunque posta la diagnosi di sindrome TINU (*Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis*).

W. è stata trattata con metilprednisolone 500 mg ev in bolo per tre giorni e prednisone 1 mg/kg nei giorni successivi. Durante il *decalage* della terapia steroidea, si sono ripresentati uveite, sintomi costituzionali e peggioramento della proteinuria, richiedendo l'introduzione di micofenolato.

Questo caso evidenzia l'importanza di non sottovalutare mai sintomi generali e di evitare diagnosi anticipate, come nel nostro caso, in cui la presentazione iniziale poteva essere facilmente scambiata per un disturbo di condotta alimentare. La corretta gestione e l'integrazione tra territorio e presidi ospedalieri periferici e di terzo livello sono fondamentali per un corretto inquadramento e gestione dei pazienti affetti da malattie rare.

Lui è l'*Helicobacter* ed io la Celiachia, stiamo in società...

L. De Luca¹, A. Compagnone¹, A. Mazzotti²

¹Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Salerno, Salerno, Italia,

²UOC Pediatria, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno, Italia

Introduzione: L'anemia da carenza di ferro è la più diffusa carenza nutrizionale a livello globale, soprattutto tra i bambini. Si osserva nel 20-30% dei pazienti affetti da malattia celiaca (MC) e in circa il 20% di quelli infettati da *Helicobacter pylori* (HP). Fattori come la perdita cronica di sangue, il malassorbimento dei nutrienti e l'aumento della produzione di epcidina, associati a uno stato infiammatorio persistente, sono elementi chiave nello sviluppo dell'anemia. Considerando le molteplici cause dell'anemia, la diagnosi di MC e infezione da HP può essere spesso trascurata o ritardata.

Caso clinico: Una ragazza di 14 anni è stata ricoverata con sospetto di malattia celiaca. Si è presentata al pronto soccorso con febbre da tre settimane e dolori addominali ricorrenti. La storia familiare era negativa e l'esame obiettivo non ha evidenziato anomalie. Gli esami di laboratorio hanno rilevato un'anemia microcitica da carenza di ferro, che ha richiesto una trasfusione di sangue (Hb 6.7 → 9.1 g/dL), e test sierologici positivi per la malattia celiaca (anticorpi anti-transglutaminasi IgA 80.8 RU/mL).

Risultati: Dato il quadro di anemia e i dolori addominali ricorrenti, è stata eseguita anche la ricerca dell'infezione da HP tramite test dell'antigene fecale, risultata positiva. L'indagine endoscopica (EGDS) ha evidenziato una mucosa gastrica antrale iperemica con erosioni, mentre la mucosa del bulbo duodenale appariva irregolare, con aree a mosaico di tipo poligonale. La biopsia ha confermato la presenza sia di infezione da HP che di malattia celiaca (stadio 3b secondo Marsh-Oberhuber).

Conclusioni: Nei pazienti celiaci con infezione da HP si osserva un'incidenza maggiore di anemia. Pertanto, in presenza di anemia, soprattutto se refrattaria in pazienti celiaci che seguono una dieta priva di glutine, è consigliabile indagare la possibile presenza di infezione da HP. Inoltre, studi recenti hanno evidenziato che le alterazioni mucosali della celiachia e dell'infezione da HP presentano notevoli somiglianze, sollevando la domanda se la diagnosi di celiachia debba essere effettuata solo dopo il trattamento e l'eradicazione dell'infezione da HP.

Bibliografia

Tutan, D., H. Köseoğlu, and M. Sezikli. "Celiac disease and H. pylori existence in the adult population and its effects on anemia incidence." *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 27.14 (2023).

Uyanikoglu, A., Dursun, H., & Yenice, N. (2016). Is there any Association between Celiac Disease and Helicobacter pylori? *Euroasian Journal of Hepato-gastroenterology*, 6(2), 103.

Tiroidite acuta... ma non troppo

G. Proietti Gaffi¹, A. Naim¹, E. Baldioli¹,
G. Spacco¹, R. Gastaldi², F. Napoli², M. Maghnie^{1,2}

¹Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili, IRCCS "G. Gaslini", Università di Genova

²Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

La tiroidite suppurativa è un processo infettivo a carico della tiroide, causato generalmente da batteri per lo più appartenenti alla flora orofaringea, che provoca primariamente tumefazione e dolore a livello del collo con limitazione funzionale e febbre, rialzo degli indici di flogosi ma mantenimento per lo più di uno stato di eutiroidismo. A livello ecografico, prevalente è il riscontro di formazione disomogenea e ipoecogena tendenzialmente monolaterale.

Nella popolazione pediatrica, la patologia è spesso legata a una fistola del seno piriforme con anomalia del terzo o quarto arco branchiale. La terapia prevede l'uso di antibiotici con buon profilo di efficacia su *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* e la correzione chirurgica del difetto.

La nostra paziente, una bambina di 7 anni in buona salute, in seguito a un episodio di faringite presentava comparsa di tumefazione laterocervicale sinistra dolente con difficoltà alla mobilizzazione del collo e alla deglutizione, con riscontro ecografico di una formazione rotondeggiante in seno al lobo tiroideo sinistro con ecostruttura disomogenea e vascolarizzazione molto accentuata. Contestualmente, gli esami ematochimici mostravano indici di flogosi alterati, funzionalità tiroidea in asse ma elevazione nei livelli di tireoglobulina. Dato il quadro suggestivo di tiroidite subacuta, veniva trattata dal Curante con terapia corticosteroidica per la durata di 2 mesi.

Giunta alla nostra attenzione a fine terapia per una seconda valutazione, la bambina si presentava senza alcun rilievo obiettivo a livello del collo, con indici di flogosi in *range* ad eccezione della VES (38 mm/h) e funzionalità tiroidea sostanzialmente nella norma con tireoglobulina in asse (63,4 ng/ml).

All'ecografia tiroidea eseguita presso il nostro Istituto, risultava minima residua disomogeneità parenchimale tiroidea al terzo medio del lobo di sinistra. Veniva tuttavia evidenziata, nella stessa sede e strettamente adesa alla tiroide, formazione a margini netti (4x11 mm) ed ecostruttura disomogenea, sospetta per diverticolo. Si eseguiva dunque radiografia del transito esofageo, con riscontro di sottile fuoriuscita del mezzo di contrasto in corrispondenza del reperto ecografico, compatibile con possibile tragitto fistoloso a fondo cieco.

Dopo circa 15 giorni, si assisteva a ricomparsa della medesima sintomatologia, con lobo tiroideo sinistro nuovamente aumentato di dimensioni e disomogeneo all'ecografia eseguita a domicilio ed esami ematochimici con indici di flogosi elevati (globuli bianchi 16670 /mmc con 74,4% di neutrofili, piastrine 642000 /mmc, VES 70 mm/h, PCR 11,4 mg/dl) e funzionalità tiroide in asse.

Nel sospetto diagnostico di recidiva di tiroidite subacuta, veniva nuovamente intrapresa terapia corticosteroidica per la durata di un mese, con rapido beneficio clinico, normalizzazione degli indici di flogosi e riduzione delle alterazioni ecografiche.

A un mese dalla sospensione del secondo ciclo corticosteroidico, la bambina si presentava nuovamente febbrile e con tumefazione del collo inizialmente sinistra e poi estesa a tutta la regione, con *rubor* e *calor* contestuali, *range of motion* ridotto e disfagia; veniva dunque predisposto ricovero per accertamenti.

Gli esami ematochimici all'ingresso rivelavano indici di flogosi aumentati (GB 18160 /mmc con 70% di neutrofili, PCR 3,97 mg/dl, VES 57 mm/h) con funzionalità tiroidea in asse e tireoglobulina negativa. L'ecografia tiroidea mostrava invece notevole aumento dimensionale della formazione disomogenea contigua alla tiroide (30x55 cm circa), che appariva a margini polilobati e in parte contenuto fluido organizzato con segnali vascolari intralesionali.

Veniva eseguita dunque risonanza magnetica del collo, con riscontro di cisti della IV tasca branchiale con tragitto fistoloso del seno piriforme complicata da flemmone dei tessuti molli del collo. In considerazione del quadro indicativo di tiroidite suppurativa, si avviava terapia antibiotica con ceftriaxone (100 mg/kg/die) e clindamicina (30 mg/kg/die), con successivo isolamento di *S. pyogenes* al tampone colturale faringeo. Si procedeva successivamente all'exeresi chirurgica della neoformazione cistica del IV arco branchiale sinistro con cauterizzazione dell'orifizio della fistola. In seguito al trattamento antibiotico e chirurgico, la paziente non ha più presentato episodi infiammatori a carico del collo.

Il caso presentato dimostra come nei bambini, in presenza di tiroidite ricorrente, sia necessario indagare la presenza di fistola del seno piriforme, una causa comune di tiroidite suppurativa nella popolazione pediatrica.

Bibliografia

Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003; 67:447.

Chi H, Lee YJ, Chiu NC, et al. Acute suppurative thyroiditis in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:384.

Lafontaine N, Learoyd D, Farrel S, Wong R. Suppurative thyroiditis: Systematic review and clinical guidance. Clin Endocrinol (Oxf) 2021; 95:253.

Sai Prasad TR, Chong CL, Mani A, et al. Acute suppurative thyroiditis in children secondary to pyriform sinus fistula. Pediatr Surg Int 2007; 23:779.

Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. Am Fam Physician 2000; 61:1047.

Taphey M, Pornkul R. Acute suppurative thyroiditis due to pyriform sinus fistula: a case report. *J Med Assoc Thai* 2010; 93:388.

Wongphyat O, Mahachoklertwattana P, Molagool S, Poomthavorn P. Acute suppurative thyroiditis in young children. *J Paediatr Child Health* 2012; 48:E116.

Yolmo D, Madana J, Kalaiarasi R, et al. Retrospective case review of pyriform sinus fistulae of third branchial arch origin commonly presenting as acute suppurative thyroiditis in children. *J Laryngol Otol* 2012; 126:737.

Quando un attento esame obiettivo può condurre a una diagnosi rara!

C. Gulisano¹, F. Napoli^{1,2}, M. Maghnie^{1,2}

¹*DINOEMI, Università degli Studi di Genova, IRCCS Giannina Gaslini, Genova*

²*Dipartimento di Pediatria, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*

Marco è un bambino che viene valutato presso centro di III livello per la prima volta a 4 anni per una storia di ipertiroidismo non autoimmune, diagnosticato all'età di 3 anni in un altro Centro, e sospetto esoftalmo. Dall'anamnesi patologica remota si evince che è nato a termine, ai limiti inferiori di norma per peso (4° centile), lunghezza alla nascita nella norma per età e sesso. Durante i primi anni di vita riferito scarso accrescimento staturoponderale, comparsa di alvo diarroico (circa 7-10 evacuazioni al giorno di feci liquide) e ritmo sonno veglia alterato con importante irrequietezza notturna. A 15 mesi di vita veniva ricoverato per febbre e astenia con riscontro di lieve ipertransaminasemia (valore massimo di AST/ALT 115/207 UI/ml) con consensuale lieve elevazione delle gammaGT (88 U/l), tra le sierologie effettuate si evidenziava positività di IgG per CMV con IgM negative. In quell'occasione, avveniva il primo riscontro di TSH ai limiti inferiori (0,006 uUI/ml, vn 0,270-4,200 uUI/ml) con FT4 al terzile superiore (19.57 nmol/L, vn 12.00-22.00 nmol/L), non noto FT3, e anticorpi antitireoperossidasi e antitireoglobulina negativi: non venivano date indicazioni terapeutiche ma di monitoraggio clinico laboratoristico. A 3 anni di vita è stata controllata nuovamente la funzionalità tiroidea con tali risultati: FT3 6,08 pg/ml (vn 2-4 pg/ml), FT4 1.98 ng/dl (vn 0.71-1.85 ng/dl) e TSH 0.001 (0.49-4.67 uUI/ml), anticorpi antitireoperossidasi, antitireoglobulina e antirecettore del TSH negativi. Veniva quindi avviata terapia con metimazolo, quindi si evidenziava un progressivo miglioramento dell'alvo, del ritmo sonno veglia e della crescita staturoponderale, ma persisteva un atteggiamento caratteriale spiccatamente irritabile con iperfagia e importante onicofagia. All'ecografia della tiroide si evidenziava ecostruttura diffusamente ipoecogena e disomogenea senza alterazioni focali e con volume tiroideo nella norma.

Quando Marco è giunto per la prima volta alla nostra attenzione, per un secondo parere clinico, aveva un'età cronologica di 4 anni e 5 mesi coincidente con l'età

scheletrica. Dal punto di vista auxologico il peso e l'altezza risultavano nella norma per età e sesso, sviluppo puberale di tipo impubere. I livelli di IGF1 erano nella norma per età e sesso. Stava proseguendo la terapia con metimazolo 0.2mg/Kg/die con discreto compenso laboratoristico (TSH al terzile inferiore con FT4 al terzile medio e FT3 lievemente superiore alla norma) e si confermava nuovamente negatività dell'autoimmunità tiroidea agli esami ematochimici.

Al primo esame obiettivo completo del paziente, due segni clinici da subito hanno richiamato la nostra attenzione: una chiazza cutanea iperpigmentata a margini frastagliati e discontinui che coinvolgeva spalla e braccio dx (senza superare la linea mediana) e una asimmetria della rima oculare con lieve esoftalmo destro. In considerazione della monolateralità dell'esoftalmo e nel sospetto di un coinvolgimento osteostrutturale, si richiedeva una TC cranio che evidenziava una displasia fibrosa poliostotica coinvolgente gran parte dello splanocranio con lieve stenosi dei canali ottici bilateralmente che si confermava anche alla RM encefalo, la quale mostrava compressione dei nervi ottici in assenza di segni riferibili a sofferenza del tessuto nervoso. Dal punto di vista oculistico, Marco non presentava deficit funzionali e in accordo con consulente Neurochirurgo si decideva di effettuare follow up clinico neuroradiologico nel tempo. A completamento diagnostico, la scintigrafia ossea *total body* mostrava ipercaptazione anche in sedi extracraniche quali diafisi omerale destra, femore destro ed emibacino destro in sede sovra-acetabolare. Dal punto di vista ortopedico, Marco non aveva mai presentato dolori ossei né fratture spontanee o in seguito a traumi. Dall'associazione di questi elementi clinici, ovvero la displasia fibrosa poliostotica, un ipertiroidismo non autoimmune e la chiazza iperpigmentata, è stata effettuata diagnosi di sindrome di McCune Albright. La diagnosi di tale sindrome è tipicamente clinica, basata su un'attenta valutazione scheletrica (displasia mono- o poli-ostotica), endocrinologica (ipertiroidismo non autoimmune e/o alterazioni tiroidee ecografiche, pubertà precoce, iperaccrescimento, ipercortisolismo periferico) e dermatologica (chiazza caffè latte a margini frastagliati, tipo *costa del Maine*, con una distribuzione che tipicamente risparmia la linea mediana del corpo). La sindrome di McCune Albright è causata da mutazioni somatiche del gene GNAS, in particolare della proteina che regola l'AMP ciclico (Gs-alfa), che hanno una distribuzione a mosaico. Per questo motivo, una diagnosi genetica di tale sindrome spesso non è possibile per difficoltà d'individuazione di tali mutazioni nelle cellule derivanti da campioni biotipici. Nel caso di Marco, è stata effettuata ricerca genetica su campione biotipico cutaneo e su sangue, risultate entrambe negative.

Conclusioni: La sindrome di McCune Albright è una diagnosi rara e definita da segni clinici, solo in seconda ipotesi genetici. Questo caso clinico ci fa comprendere l'importanza, all'interno di un percorso diagnostico, di eseguire un esame obiettivo completo senza tralasciare i dettagli. Inoltre, ci ricorda che in un pa-

ziente che presenta una patologia endocrinologica, soprattutto di carattere iperproducente, devo escludere la presenza di discromie cutanee o asimmetrie ossee che renderebbero meritevole il caso di ulteriori accertamenti diagnostici.

Pseudotumor

F. Burlo¹

¹Università degli studi di Trieste

Giulia è una ragazza di 15 anni che, in seguito ad un episodio infettivo intercorrente, ha sviluppato dolore al collo associato a transitoria riduzione del visus dell'occhio destro. Il dolore al collo si è risolto dopo qualche giorno, mentre è persistito il disturbo del visus, per cui Giulia è giunta in pronto soccorso. Obiettivamente era in buone condizioni generali, vigile, reattiva; sovrappeso (BMI 27); obiettività neurologica nella norma. La visita oculistica documentava un papilledema bilaterale, con vasi retinici tortuosi. È stata richiesta una risonanza magnetica dell'encefalo, risultata negativa. È stata quindi eseguita una rachicentesi, con rilevazione di una pressione liquorale aumentata (55 mmHg), a conferma di un quadro di ipertensione endocranica. L'esame chimico fisico e microbiologico del liquor sono risultati nella norma. È stata quindi posta diagnosi di *pseudotumor cerebri* ed è stata avviata terapia con acetazolamide, con rapida risoluzione dei sintomi e progressivo miglioramento del papilledema.

Lo *pseudotumor cerebri* (noto anche come ipertensione intracranica idiopatica o ipertensione intracranica benigna) è una condizione piuttosto rara in pediatria, con un'incidenza che aumenta con l'età e varia dallo 0.17 allo 1.32 su 100.000. Si caratterizza per un aumento della pressione intracranica (aumentata pressione riscontrata in occasione della puntura lombare), associato a negatività del *neuroimaging*, dell'esame del liquor e dell'esame neurologico (ad eccezione della possibile paralisi del sesto nervo cranico e della presenza di papilledema e calo del visus); l'eziologia è sconosciuta. La tipica presentazione clinica consiste nell'esordio di una cefalea acuta, in un peggioramento di una cefalea cronica o nel calo del visus. Negli adulti lo *pseudotumor cerebri* è una condizione otto volte più prevalente nel sesso femminile e spesso associata ad obesità.

Queste caratteristiche sono invece meno marcate in età pediatrica, specialmente in epoca prepuberale. Dopo la pubertà, le caratteristiche della patologia assomigliano sempre più a quelle dell'adulto.

Il trattamento dello *pseudotumor cerebri* è prevalentemente medico. L'acetazolamide è il trattamento di prima linea; la furosemide può essere aggiunta alla terapia o usata se l'acetazolamide non è ben tollerata.

Il topiramato, invece, rappresenta il trattamento di seconda linea. Nei casi più

severi, con una marcata compromissione del visus legata al papilledema, può essere necessario il trattamento chirurgico.

Il caso di Giulia ci insegna quindi che, davanti a una ragazza, sovrappeso, con papilledema e negatività del *neuroimaging*, bisogna pensare allo *pseudotumor cerebri* ed eseguire una puntura lombare... con il manometro!

Bibliografia

Beres SJ. Update in Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Semin Neurol.* 2020 Jun;40(3):286-293.

Yamamoto E, Farber D, Rothner D, Moodley M. Assessment of Pediatric Pseudotumor Cerebri Clinical Characteristics and Outcomes. *J Child Neurol.* 2021 Apr;36(5):341-349.

Uno strano caso di intossicazione

C. Bondi¹, R. Filice¹

¹Università di Modena e Reggio Emilia, Scuola di specializzazione in Pediatria

Abstract: *“L’occhio vede ciò che la mente conosce...”. Nel corso dell’attività clinica per il pediatra sarà sempre più comune incontrare la sindrome neurolettica maligna: essa non è più appannaggio solo degli psichiatri esperti dell’età adulta in quanto sempre più spesso ci troviamo di fronte bambini che assumono terapie antipsicotiche in cronico. Rappresenta a tutti gli effetti una condizione che anche il pediatra deve conoscere e di conseguenza essere in grado di sospettare.*

Caso clinico: Descriviamo il caso di un paziente di 10 anni giunto presso il PS dell’Ospedale Meyer per febbre e assunzione di dosaggio incongruo di risperidone (somministrato per errore sovradosato di circa 80 volte la dose abituale). Rientro recente da viaggio Sri Lanka. Nel nucleo familiare 3 membri presentano febbre e tosse.

APR: spettro autistico, in terapia con risperidone 0,25 mgx2.

All’ingresso: FC 160 bpm FR 40 a/min SatO₂ 95% PA 135/75 mmHg TC 39° GCS 10, paziente soporoso,

AVPU: incosciente, mantiene occhi chiusi e risponde solo allo stimolo doloroso intenso, miotico, riflesso fotomotore conservato, restante obiettività clinica non significativa. Contatto telefonico con Centro Antiveneni dell’Ospedale di Careggi di Firenze, quadro compatibile con intossicazione da risperidone. Segnalata possibile associazione con sintomi extrapiramidali (distonia, tremore, discinesia tardiva, acatisia). Emivita del farmaco: 16 ore. Posta indicazione a monitoraggio in continuo dei parametri vitali, ECG seriati con QTc, idratazione endovena e adeguata terapia antipiretica. Eseguiti esami ematici e tampone per virus. A 48h persistenza del quadro neurologico, gravemente compromesso senza alcun

miglioramento apparente del sensorio, per cui veniva eseguito dosaggio del metabolita attivo del risperidone risultato poi in *range* (poliperidone biodisponibile fino a 8 giorni). A questo punto si fa strada la possibilità di altre plausibili diagnosi differenziali: meningo-encefalite infettiva/autoimmune, evento ischemico/emorragico a carico del sistema nervoso centrale e sindrome neurolettica maligna, ciascuna delle quali risulta gravata da severe complicanze e mortalità.

Il quadro non risulta più ascrivibile alla semplice intossicazione ma si fa strada la diagnosi di sindrome neurolettica maligna (vedi Figura 1: criteri diagnostici clinici e laboratoristici di sindrome neurolettica maligna): essa rappresenta un'emergenza neurologica associata ad assunzione di antipsicotici (neurolettici) caratterizzata da una specifica tetrate: alterazioni dello stato neurologico, rigidità, febbre e sintomi disautonomici. È gravata da una elevata mortalità (10-20%). La causa è sconosciuta.

<u>NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME: RAPID OVERVIEW</u>	
CLINICAL AND LABORATORY FEATURES	
<ul style="list-style-type: none"> • Affected patients have recent exposure to dopamine antagonist (eg, antipsychotic or antiemetic agent) or dopamine agonist withdrawal. • Patients demonstrate: <ul style="list-style-type: none"> • Mental status change, which may manifest as an agitated or hypoactive delirium • Muscular rigidity is generalized and “lead pipe” in nature • Hyperthermia with temperatures greater than 38°C, sometimes even higher • Autonomic instability manifesting as tachycardia, labile blood pressure, tachypnea; arrhythmias may occur • Elevated serum creatine kinase is typical • NMS is a clinical diagnosis; no laboratory test can confirm the diagnosis 	
EVALUATION	
<ul style="list-style-type: none"> • The following tests may be helpful to narrow the differential diagnosis and to monitor potential complications: <ul style="list-style-type: none"> • Complete blood count, basic electrolytes, creatinine, BUN, calcium, magnesium, phosphorus • Creatine kinase (CK), hepatic transaminases, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase • Blood culture, urinalysis, urine myoglobin, urine culture • Blood and urine toxicology screen • Chest radiograph • Electrocardiogram • Head computed tomography, lumbar puncture, electroencephalography 	

Figura 1: criteri diagnostici clinici e laboratoristici di sindrome neurolettica maligna.

Esistono diverse teorie patogenetiche legate a blocco dei recettori dopaminergici, *pathway* GABA e probabile effetto tossico diretto sul sistema muscolare. L'esordio dei sintomi avviene tipicamente durante le prime due settimane dall'inizio della terapia; tuttavia, l'associazione della sindrome con il farmaco rientra nelle reazioni

di tipo idiosincrasico. Rappresenta un fenomeno non dose dipendente, ma dosi elevate, *escalation* terapeutiche o *switch* farmacologici rappresentano fattori di rischio indipendenti. Non esiste un test diagnostico e risulta fondamentale escludere le principali diagnosi differenziali (patologie strutturali e infettive del SNC).

Cosa ci ha insegnato questo caso? Che è fondamentale non confondere la sindrome neurolettica maligna con l'ipertermia maligna, definita dall'elevazione della TC pericolosa per la vita secondaria a una risposta ipermetabolica dalla somministrazione di un miorelaxante depolarizzante (succinilcolina) e di un potente anestetico volatile inalatorio (gas alotano).

Bibliografia

Neuroleptic Malignant Syndrome, Uptodate; Author: Eelco Fm Wijdicks, Mds. Section Editors: Michael J Aminoff, Md, Dscalejandro A Rabinstein, Mds. Deputy Editor: Janet L Wilterdink, Md - May, 2022.

Silva Rr, Munoz Dm, Alpert M, Et Al. Neuroleptic Malignant Syndrome In Children And Adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:187.

Un bicchiere di troppo

R. Dolce¹, M. Evola¹, C. Corrado²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università degli Studi di Palermo

²U.O. di Nefrologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Civico Di Cristina e Benfratelli, Palermo

L. è una tredicenne senza precedenti anamnestici di rilievo, ad eccezione di poliuria e polidipsia insorte da circa 3 anni, per cui ha eseguito esame delle urine, riferito nella norma

Da alcuni giorni faringite trattata con ibuprofene, associata a nausea, astenia e tachipnea. Per la persistenza dei sintomi si recava al Pronto Soccorso dal quale veniva ricoverata presso la nostra UOC per il riscontro di elevati valori di creatininemia e azotemia.

All'arrivo in reparto la paziente si presentava in condizioni cliniche generali scadenti. Cute asciutta, mucose pallide, occhi alonati; faringe iperemico. Lieve ipofonesi bibasale. Succulenza agli arti inferiori. Gli esami eseguiti documentavano Cs: 16,4 mg/dl, Azotemia: 371 mg/dl, Na 124 mmol/L, Hb: 5,7 g/dl e HCO₃: 6. Veniva pertanto eseguita emotrasfusione, posizionato CVC ed iniziata terapia dialitica. Complementemia e screening per autoimmunità risultavano negativi. All'ecografia i reni apparivano iperecogeni. Dimessa con diagnosi di sospetta nefronoftisi ed indirizzata avviata presso Centro di Dialisi vicino al proprio domicilio. A distanza di quattro mesi l'esito della genetica documentava una mutazione in omozigosi del gene NPHP1.

La nefronoftisi (NPH) è una nefropatia tubulo interstiziale cistica autosomica

recessiva, una delle cause genetiche più frequenti di malattia renale cronica terminale nel bambino e nell'adolescente. In Italia la NPH rappresenta la causa dell'8% dei pazienti in dialisi o portatori di trapianto di rene in età pediatrica. Patologia estremamente eterogenea dal punto di vista genetico, rientra nel gruppo delle ciliopatie in quanto i geni responsabili codificano per proteine dette «nefrocistine», costituenti il corpo basale del cilio primario delle cellule tubulari renali e dei fotocettori della retina. Clinicamente è caratterizzata, oltre ai classici segni di insufficienza renale, da poliuria e polidipsia severa derivanti dalla ridotta capacità di concentrazione delle urine. Circa il 15% dei pazienti affetti presenta manifestazioni extrarenali.

Take home messages:

- La presenza di poliuria deve far pensare a patologie renali;
- Il difetto di concentrazione urinaria deve porre il sospetto di nefropatia tubulo interstiziale;
- L'anemia associata alla poliuria è una spia di malattia renale;
- Quando si associano insufficienza renale terminale e poliuria: pensa alla nefronoftisi!

Bibliografia di riferimento

McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ; Ciliopathies and the Kidney: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*, 2020.

Wolf MTF, Bonsib SM, et al. Nephronophthisis: a pathological and genetic perspective. *Pediatr Nephrol*. 2024.

Facciamo due calcoli: il risultato è HOGA1

M. Zafonte¹, C. Capillo², E. Spallino³,
K. V. Di Natale³, C. Corrado³, R. Cusumano³,
G. Pavone³, M. M. D'Alessandro³, G. Mulè^{2,4}, G. Corsello⁵.

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Palermo*

²*A.O.U.P. P. Giaccone Scuola di Specializzazione in Nefrologia*

³*U.O.C. Pediatria ad Indirizzo Nefrologico e Dialisi, ARNAS Civico*

⁴*U.O. di Nefrologia e Dialisi, AOUP Paolo Giaccone*

⁵*Dipartimento di Promozione della Salute Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università di Palermo*

L'iperossaluria primitiva di tipo 3 è una patologia caratterizzata da formazione ricorrente di calcoli di ossalato di calcio, con età media alla diagnosi di 2-3 anni e sintomi riconducibili alla litiasi renale fino all'insufficienza renale cronica.

È una malattia autosomica recessiva, per mutazioni del gene HOGA1 sul cromosoma 10, responsabile della disfunzione dell'enzima mitocondriale 4-idrossi-2-ossoglutarato aldolasi. Costituisce il 10% di tutte le forme di ossaluria primitiva ed ha una buona prognosi secondo i dati presenti finora in letteratura.

La diagnosi richiede conferma genetica e la terapia consiste nel prevenire la formazione di calcoli mediante idratazione e somministrazione di citrato di potassio/magnesio.

Riportiamo la nostra casistica:

I) Maschio, 2 anni, nato da PMA, con storia di litiasi renale ricorrente e ostruente (due asportati chirurgicamente, uno endoscopicamente, uno espulso spontaneamente). Per il riscontro di iperossaluria (84,76 micromol/L con v.n. <76) si intraprende terapia con citrato di potassio e si invia genetica per lo studio delle iperossalurie primitive. Dal sequenziamento dell'esoma è emersa la presenza della mutazione c.733G>A del gene HOGA1, a carattere patogenetico. In atto prosegue terapia con citrato di potassio, senza recidiva di calcoli.

Alla luce del quadro, è stato proposto lo studio metabolico e genetico alla sorella gemella, asintomatica ma con riscontro ecografico di microlitiasi (diametro max 7 mm), che ha confermato la presenza di iperossaluria e della medesima mutazione. Pertanto, è stata avviata terapia con citrato di potassio e idropinica.

II) Femmina, 1 anno, nata da PMA, con riscontro occasionale di litiasi renale bilaterale, durante un ricovero per IVU febbrile. Evidenziato alla cistografia reflusso vescicoureterale bilaterale di 3°-4° grado, con avvio di antibiotico profilassi. Dagli esami ematochimici e urinari, si apprezza funzionalità renale nella norma e iperossaluria (836 micromol/L vn < 153). Pertanto, è stata praticata terapia con citrato di potassio e idropinica; la genetica è risultata positiva per mutazione c.123delp. e c386G>A p. del gene HOGA1, in eterozigosi composta. In considerazione del quadro e dell'età della piccola (< 12 anni) è candidata a terapia con nedosiran.

L'incidenza della patologia è di 1:165.000 nati, sebbene la descrizione di due casi nello stesso centro possa indicare che sia sottostimata. Tuttavia, è importante identificarli precocemente, per una migliore gestione clinica e terapeutica, soprattutto alla luce dei nuovi farmaci disponibili.

Infine, va ricordato che non è descritta una maggiore incidenza dell'iperossaluria primitiva in soggetti nati da PMA, ma non è possibile escludere tale correlazione, alla luce dei dati emersi da questo studio.

Bibliografia di riferimento

Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, et al. Primary Hyperoxaluria Type 3. 2015 Sep 24 [Updated 2023 Feb 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
Prince Singh, Jason K Viehman, Ramila A Mehta, Andrea G Cogal, Linda Hasadsri, Devin Oglesbee, Julie B Olson, Barbara M Seide, David J Sas, Peter C Harris, John C Lieske, Dawn S Milliner, on behalf of the investigators of the Rare Kidney Stone Consortium, Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 37, Issue 5, May 2022.

NON farti mandare dalla mamma a prendere il latte

B. Caporotondi¹, J. Lasagna¹, E. Guasti¹, E. Baldioli¹,
G. Simiele¹, M. Santaniello², C. Russo¹, G. Ferrando², E. Bondi²

¹Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili, IRCCS “G. Gaslini”, Università di Genova

²Unità di Malattie Infettive Pediatriche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Introduzione: La brucellosi è una rara zoonosi causata da varie specie di *Brucella*. L'incidenza è di 1,6-2,1 milioni di nuovi casi l'anno. La trasmissione dell'infezione avviene tramite l'ingestione di prodotti animali contaminati e/o il contatto con animali affetti. I principali vettori sono i bovini, le pecore, le capre e cani. La sintomatologia può variare da quadri simil influenzali caratterizzati da febbre, mal di testa, astenia, dolore articolare a quadri più complessi come osteomieliti, sacroileiti, artiriti settiche, ascessi epidurali. Fino a situazioni cliniche più rare come ascessi epatici, peritonite batterica spontanea, endocardite, porpora citopenica autoimmune. Obiettivamente è frequente riscontrare linfoadenomegalie, epatosplenomegalia e sudorazione acre.

Caso clinico: Presentiamo il caso di F.A., 7 anni, trasferito presso il nostro centro da Ospedale periferico per sospetta brucellosi a giugno 2024. A metà maggio 2024 comparsa di febbre, con puntate fino a 38,5°, soprattutto serale e responsiva a paracetamolo per cui ha avviato, su indicazione del curante, terapia antibiotica con amoxicillina clavulanato successivamente sospesa per comparsa di rash diffuso a tutto il corpo. A inizio giugno comparsa di transitorio dolore lombare destro autorisoltosi. A completamento del quadro clinico da segnalare astenia e calo ponderale di 1 Kg in un mese. Il 10/06 veniva ricoverato presso ospedale periferico per persistenza di febbre da un mese. Durante la degenza segnalate puntate febbrili serali quotidiane, sudorazione notturna acre. Eseguiti: esami ematici con riscontro di anemia microcitica (emoglobina 9,8 g/dl con volume corpuscolare medio ridotto), carenza di ferro (saturazione della Transferrina del 7%), PCR 0,69 mg/dl e VES 27 mm/h, ecografia dell'addome con riscontro di diametro bipolare splenico di 12 cm, ecografia del collo che mostrava un linfonodo reattivo di dimensioni massime 19x21 mm, ecocardiografia con riscontro di foglietti pericardici ispessiti e infine radiografia del torace risultata nella norma. Dal punto di vista infettivologico inviata sierologia per *Toxoplasma* e ricerca diretta per *Leishmania* su sangue periferico risultate negative. Inviata sierologia per *Brucella*: reazione di Wright *Brucella melitensis* 1:640, *Brucella abortus* 1:640.

Nel sospetto di brucellosi si sono approfondite le abitudini alimentari del paziente scoprendo che era solito bere latte di capra di produzione propria e non pasto-

rizzato. Giunto alla nostra attenzione la diagnosi è stata confermata grazie ad emocolture quotidiane tutte risultate positive per *Brucella* e sierologia con IgG negative e IgM positive. Eseguito inoltre esame colturale di sangue midollare più ricerca PCR positivo per *Brucella* spp, identificazione mediante PCR di *Brucella melitensis* biotipo 3. È stata avviata terapia antibiotica con rifampicina 10 mg/kg x 2 volte/die per os e cotrimossazolo 4 mg/kg (riferiti a trimetoprim) x 2 volte/die con conseguente sfebbramento.

Durante la degenza sono stati eseguiti numerosi controlli cardiologici comprensivi di ECG ed ecocardiografia, tutti risultati negativi, per escludere interessamento cardiologico che in caso di brucellosi può essere anche riscontrato tardivamente. Per documentare l'eventuale presenza di altre localizzazioni d'organo eseguita risonanza magnetica (RM) STIR *total body* che ha evidenziato presenza di focali alterazioni di segnale T1/STIR a carico della metafisi prossimale dell'omero di destra (dx), della testa e della diafisi distale del femore dx e della metafisi distale tibiale dx. Eseguite a completamento RX delle sedi d'iperintensità di segnale risultate negative.

La risonanza è stata ripetuta a distanza di un mese con comparsa di focali iperintensità di segnale in STIR bilateralmente a carico delle ossa del tarso, dell'astragalo, delle epifisi prossimali e distali tibiali, delle epifisi distali femorali e, a destra, a carico dell'ala iliaca e del versante laterale di S1. Più sfumate e meno evidenti le aree di iperintensità in STIR a carico della metafisi distale della tibia a destra, della metafisi prossimale del femore destro, della metafisi prossimale dell'omero a destra. Iperintensità in STIR ed ipertrofia a carico dei turbinati medio ed inferiore di destra ed iperintensità in STIR a carico della mucosa del seno mascellare di sinistra. Condiviso il caso con i colleghi della radiologia che non ritenevano la metodica STIR in grado di dare un completo inquadramento delle lesioni, per cui è stata eseguita un RM mirata a circa un mese di distanza che ha mostrato una parziale riduzione dell'iperintensità di segnale da edema midollare intraspongioso a livello dell'astragalo, dell'epifisi tibiale prossimale e femorale distale bilateralmente, mentre permanevano sfumate aree di iperintensità di segnale a livello del terzo distale della tibia, in sede astragalica e calcaneare, alle ossa del mesopiede, alle basi dei metarsi, in sede diafisaria ed epifisaria prossimale di tibia e distale diafisaria ed epifisaria distale di femore da ambo i lati.

Il quadro, caratterizzato da manifestazioni radiologiche scarsamente sintomatiche (saltuario dolore alle caviglie) era sospetto per interessamento osseo in brucellosi. Noi abbiamo scelto di trattarlo come tale proseguendo la terapia antibiotica per 12 settimane.

Conclusioni: La brucellosi è una patologia in grado di interessare qualunque organo, questo la rende soggetta a numerosi ritardi diagnostici. Inoltre, viene spesso sottovalutata un'attenta analisi delle abitudini alimentari dei pazienti che spesso aiutarci a formulare più veloce le corrette ipotesi diagnostiche.

Bibliografia di riferimento

Ma L, Ma J, Chen X, Dong L. A 10-year retrospective comparative analysis of the clinical features of brucellosis in children and adults. *J Infect Dev Ctries.* 2021 Aug 31;15(8):1147-1154. doi: 10.3855/jidc.13962. PMID: 34516423.

Qureshi KA, Parvez A, Fahmy NA, Abdel Hady BH, Kumar S, Ganguly A, Atiya A, Elhassan GO, Alfadly SO, Parkkila S, Aspatwar A. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment-a comprehensive review. *Ann Med.* 2023;55(2):2295398. doi: 10.1080/07853890.2023.2295398. Epub 2024 Jan 2. PMID: 38165919; PMCID: PMC10769134.

Una malattia che cambia faccia

A. Traunero¹

¹*Università degli studi di Trieste*

Due anni fa, presso l'ambulatorio delle Malattie Rare, abbiamo conosciuto Laura, 4 anni, una bimba con ritardo cognitivo e dei tratti grossolani del volto.

È nata a termine, di peso adeguato, dopo una gravidanza normodecorsa, con ecografie prenatali nella norma. Dal punto di vista psicomotorio, le prime tappe sono state raggiunte in tempistiche adeguate (prime paroline, deambulazione), ma a partire dai 18 mesi di età ha iniziato ad evidenziarsi un disturbo del comportamento, che è stato inquadrato nell'ambito dello spettro autistico, e un ritardo nello sviluppo del linguaggio. Fin dal primo anno ha iniziato a presentare una roncopia con apnee notturne, per cui a due anni e mezzo è stata sottoposta all'intervento di adenotonsillectomia. Da sempre soffre di otiti ricorrenti, ed alla valutazione specialistica è stata evidenziata un'ipoacusia bilaterale moderata di tipo misto. Tra gli accertamenti già eseguiti, ha effettuato una risonanza magnetica (RMN) encefalica ed un cariotipo molecolare, risultati normali, e degli esami ematici che hanno documentato un rialzo delle transaminasi (AST 122 U/L, ALT 80 U/L).

Alla visita è poco collaborante, presenta lineamenti grossolani, capelli crespi, ipertricosi degli arti inferiori, lieve valgismo delle ginocchia; ha un addome globoso con fegato palpabile a 2 cm dall'arco costale, per cui eseguiamo un'ecografia dell'addome che mostra effettivamente un'epatomegalia con discreta iperecogenicità del parenchima. Dalla storia e dalle caratteristiche cliniche si insinua subito il dubbio che possa trattarsi di una malattia d'accumulo, sospetto che diventa ancor più concreto guardando le sue foto precedenti, in cui i tratti grossolani erano assenti. Le indagini genetiche, eseguite in trio, confermano la diagnosi di mucopolisaccaridosi (MPS) IIIA. Laura ha anche un fratellino di pochi mesi, che ahimè risulta anch'esso affetto dalla stessa patologia.

La MPS IIIA (Malattia di San Filippo) è una malattia da accumulo lisosomiale ad ereditarietà autosomica recessiva causata dal deficit dell'enzima eparan sulfamidasi, deputato alla degradazione dell'eparan solfato (HS).

È una patologia degenerativa e a prognosi infausta, in quanto l'accumulo di HS nel sistema nervoso centrale comporta disabilità intellettiva, problematiche comportamentali e regressione psicomotoria con progressiva perdita delle capacità motorie e comunicative. Altre manifestazioni sistemiche includono disturbi muscoloscheletrici (rigidità articolare, contratture, scoliosi, displasia dell'anca), perdita dell'udito, infezioni respiratorie e complianze cardiache¹. Ad oggi non esiste una cura per la MPS IIIA, e il trattamento è esclusivamente di tipo supportivo...

Ma la storia di Laura (e anche del fratellino) sembra avere un lieto fine: da qualche mese ha avviato in via sperimentale una terapia enzimatica sostitutiva (tramite iniezioni endovenose settimanali), una sulfamidasi ricombinante umana modificata (JR-441) in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, che si sta dimostrando molto efficace e che potrebbe cambiare radicalmente la storia naturale di questa patologia².

Infatti già a 3 mesi dall'avvio, Laura ha ripreso a deambulare senza manifestare più dolore agli arti inferiori, a fare le scale e a correre, ha acquisito nuove competenze comunicative, si sono ridotte le problematiche comportamentali, e anche i capelli appaiono meno crespi.

Questo caso clinico ci insegna innanzitutto che in un bambino con disturbo del comportamento e/o ritardo cognitivo, che si associa ad altre problematiche, di natura otorinolaringoiatrica (otiti ricorrenti, ipoacusia, ipertrofia adenotonsillare, roncopia notturna) piuttosto che gastrointestinale (epatosplenomegalia, rialzo delle transaminasi), va sempre sospettata una patologia d'accumulo come possibile causa del quadro.

I lineamenti grossolani del volto, legati al progressivo accumulo di glicosaminoglicani nei tessuti molli, rappresentano un tratto caratteristico, per cui è sempre utile confrontare le caratteristiche fenotipiche del paziente con le immagini risalenti agli anni precedenti, oltre che con quelle dei familiari. Sebbene la RMN encefalo possa documentare una serie di anomalie (alterazioni della sostanza bianca, ventricolomegalia, atrofia corticale, ec.), in età precoce può risultare ancora negativa, e non permette quindi di escludere la diagnosi. Ricordiamoci infine che una diagnosi genetica eseguita precocemente è fondamentale anche nell'ottica del counselling familiare.

Bibliografia

1. Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. 2019 Sep 19. In: Adam MP, Feldman J, Mirzazadeh GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546574/.
2. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06095388>.

Un'artralgia che co... vava qualcosa

A. Stella¹, A. Iacono¹, C. Magno¹,
F. Fichera¹, A. Schilleci², N. Cassata²

¹Scuola Di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento Di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università Degli Studi di Palermo

²U.O.C. Pediatria - Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello" Palermo

La piccola Maria, 4 anni, giunge alla nostra osservazione per artralgie, difficoltà nella deambulazione e anemia di n.d.d. In APR diagnosi post natale di sindrome di Jacobsen, palatoschisi, corretta chirurgicamente a 2 anni. Alimentazione fortemente selettiva, la madre riferisce che non assume frutta fresca e verdura. Accrescimento staturoponderale stentato. Circa due settimane prima del ricovero riferito trauma distorsivo al ginocchio sinistro, avvenuto durante il gioco, per cui la piccola veniva accompagnata presso il PSP, ove eseguiva RX ginocchio, che evidenziava irregolarità del profilo corticale periepifisario anteriore di tibia in assenza di fratture (Figura 1), veniva, quindi, dimessa a domicilio con indicazione ad assumere paracetamolo al bisogno.



Figura 1: RX ginocchio sin il giorno del trauma.

Dal giorno successivo il trauma rifiuto della deambulazione, per cui il giorno del ricovero, per il persistere della sintomatologia Maria veniva nuovamente accompagnata in PSP, ove ripeteva RX ed ecografia delle anche e del ginocchio bilateralmente (Figura 2), con evidenza di irregolarità corticale in sede anteriore epifisaria femorale, in assenza di rime di frattura e in assenza di versamento articolare in sede di anca dx e sn e ginocchio dx e sn. Eseguiva, inoltre, consulenza ortopedica, con indicazione a terapia antalgica, ed esami ematochimici con riscon-

tro di anemia e modesta piastrinopenia (Hb 8.2g/dl, MCV 77 fL, RDW 15.1%, PLT 130.000) per cui ne veniva disposto il ricovero presso l'U.O.C di Pediatria.



Figura 2: RX anche e ginocchia il giorno del ricovero.
Da notare: bande radiopache a livello metafisario, slargamento delle metafisi.

All'ingresso Maria si presentava in discrete condizioni generali, aspetto tranquillo. Peso 9,420 kg (<1°C). Cute roseo pallida con presenza di ecchimosi in evoluzione cromatica. Ipertrafia gengivale. Dolore alla mobilizzazione delle ginocchia e dell'articolazione coxo femorale. Rifiuto del carico. Restante obiettività nella norma. In prima giornata di degenza per il sospetto clinico di scorbutto veniva, dunque, avviata terapia per via parenterale con multivitaminico, seguita da integrazione per via orale di vitamina C alla dose di 300mg/die, associata a terapia marziale e con acido folico. Veniva, inoltre, sottoposta a prelievo per dosaggio della vitamina C con riscontro di valori notevolmente inferiori al cut-off di riferimento (0,8 mg/L con cut-off 4-15 mg/l). Eseguiti, inoltre, valutazione dell'assetto marziale con indice di saturazione della transferrina pari al 9%, folati e vitamina B12 nei limiti, vitamina D3 nei limiti, Reuma test negativo, ANA 1:80 con pattern finemente granulare e assetto tiroideo nei limiti. Si assisteva a un miglioramento delle condizioni cliniche con una graduale ripresa della mobilizzazione degli arti inferiori associata ad una notevole riduzione dell'ipertrafia gengivale. Dimessa a domicilio dopo 5 giorni con successivo controllo a distanza di circa 2 settimane (Hb 10.2 g/dl, vitamina C: 12.6 mg/l cut-off 4-15). Veniva quindi ridotta la terapia con acido ascorbico a 100mg/die.

Lo scorbutto è una malattia da carenza cronica di vitamina C, il cui fabbisogno giornaliero raccomandato in età pediatrica secondo i LARN va da 35 mg/die nei bambini di età compresa tra 1-3 anni fino a 105 mg/die nei pazienti di età compresa tra 15-17 anni. Tale nutriente è contenuto in quantità adeguate principalmente in frutta e verdura fresche. Questa condizione seppur oggi rara nei Paesi

industrializzati, è caratterizzata da sintomi iniziali aspecifici quali irritabilità, ipopressia che precedono la comparsa di manifestazioni tipiche mucocutanee emorragiche, quali petecchie, ecchimosi, ipercheratosi e iperplasia gengivale con sanguinamento e formazione di ulcere. La presentazione clinica più frequente che porta il bambino all'attenzione medica è la comparsa della postura *pithed frog* con anche e ginocchia semiflesse e del "rosario scorbutico", con il coinvolgimento osteoarticolare tardivo, per il ruolo della vitamina C nella formazione del collagene e nel mantenimento dell'integrità tissutale. La scarsa formazione dell'osteoides determina fragilità ossea con aumentato rischio di fratture; le emorragie in sede periosteale intra articolare causano altresì artrite. Il gold standard per la diagnosi di scorbutico è la determinazione dei livelli ematici di vitamina C. La diagnosi prevede segni clinici e radiografici e nel caso risulti difficoltoso il dosaggio sierico di acido ascorbico, è dirimente la risposta clinica alla terapia sostitutiva con vitamina C al dosaggio di 100-300 mg/die sino a risoluzione della sintomatologia. Valori normali di vitamina C non escludono la diagnosi di scorbutico, poiché i livelli sierici di vitamina C non correlano con quelli tissutali. Condizioni predisponenti a malnutrizione quali disturbi della condotta alimentare, diete di esclusione e disturbo dello spettro autistico possono essere causa di deficit di micronutrienti e manifestazioni cliniche secondarie a tali carenze. È frequente il riscontro di anemia a eziologia multifattoriale (carezza marziale, perdite ematiche e diminuito assorbimento di ferro). Gli indici infiammatori possono risultare anche notevolmente elevati. L'alterazione radiologica più frequente è l'osteopenia, del tutto aspecifica. Aspetti radiologici più caratteristici non sono di facile riscontro, probabilmente anche per una sottodiagnosi dovuta alla rarità della condizione. Alla diagnosi è importante eseguire uno studio di imaging dei segmenti ossei e valutazione della mineralizzazione.

La sindrome di Jacobsen è una malattia da geni contigui per delezioni del 11q, caratterizzata da dismorfismi craniofacciali, craniosinostosi, anomalie oculari, cardiopatie congenite, crisi epilettiche, malattia emorragica di Paris-Trousseau, difetti strutturali dei reni e anomalie urogenitali (criptorchidismo nei maschi), costipazione cronica, stenosi del piloro e immunodeficienza. La maggior parte dei pazienti presenta, inoltre, disabilità intellettiva (che va dalla lieve difficoltà di apprendimento fino alla disabilità intellettiva grave) e problemi comportamentali (ADHD e disturbi dello spettro autistico) che nel caso di Maria si estrinsecavano con un ritardo del linguaggio e un'alimentazione estremamente selettiva che ha portato al quadro clinico.

Take home messages: La diagnosi di scorbutico va sempre sospettata nel caso di bimbi con alimentazione selettiva o disturbi neurocomportamentali in presenza di segni clinici evocativi come ecchimosi, ipertrofia gengivale e/o alterazioni articolari. In presenza di un'alimentazione selettiva il pediatra di famiglia non dovrebbe dimenticare diagnosi "passate" per questi bambini, avviando se lo ritiene necessario esami ematochimici di screening al fine di evitare diagnosi tardive.

Bibliografia di riferimento

Arduini, V. Di Ruscio. Dolori osteoarticolari persistenti: forse manca qualcosa? Medico e Bambino pagine elettroniche 2019;22(9):231-232 www.medicoebambino.com/?id=PSR1909_30.html.

Greco M, Cunsolo M, Iacono A, Serruto M, 2, Rotolo M, D'Arpa A, Asaro R, Casata N. Nuova diagnosi di una "old disease": un deficit vitaminico non ancora scomparso. Poster. 47° Congresso Regionale Siciliano di Pediatria – Taormina novembre 2021.

Grieco C, Alessio M. Scorbuto: ancora un problema dei nostri giorni?. Medico e Bambino 2021;24(9):e270-e272 DOI: <https://doi.org/10.53126/MEBXXIV270>.

Liuzzo Scorpo M, Corsello G, Maggio MC. Lo scorbuto, segnale di allarme di un disturbo dello spettro autistico Medico e Bambino 2022;41(8):524-526 DOI: <https://doi.org/10.53126/MEB41526>.

Questione di fortuna? Due sorelle e una resistenza

G. Corsello¹, A. Gurreri², F. Caserta², S. Allegra²,
E. Costantini², C.M. Aiello², M.C. Maggio¹

¹Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università di Palermo,

²Scuola di Specializzazione in Pediatria Direttore Prof. G. Corsello, AOUP "Paolo Giaccone", Università degli Studi di Palermo, Dipartimento ProMISE "G. D'Alessandro", Palermo

Descriviamo il caso di due sorelle affette da rachitismo vitamina D-resistente ereditario (HVDRR), seguite in follow up fin dall'epoca neonatale.

La primogenita, attualmente di 11 anni, ha manifestato, sin dai primi mesi di vita, una severa ipocalcemia resistente, con una scarsa risposta al calcio somministrato per via orale, anche ad alte dosi. Nel primo anno di vita, ha quindi necessitato di trattamento con somministrazione endovenosa di calcio per diversi mesi. La diagnosi è stata formulata in seguito a un episodio convulsivo ipocalcémico, insorto in assenza di altre cause identificabili, che ha richiesto terapia con calcio endovena ad alte dosi e vitamina D (calcitriolo) a dosi crescenti, fino a raggiungere l'attuale dosaggio di 250 mcg/die. Clinicamente, presentava rachitismo, alopecia e ipotonia, con evidenza di ipocalcemia, ipofosforemia e iperparatiroidismo (PTH: 829 pg/ml). Lo studio genetico del recettore della vitamina D (VDR) ha evidenziato una mutazione in omozigosi mai descritta prima: c.462+1G>A nel sito di splicing dell'esone 6. All'ultima valutazione, la paziente presentava una statura di 130 cm, un peso corporeo di 30 kg, uno stadio puberale PH2, B2 e assumeva Rocaltrol 0,5 mcg tre volte al giorno, associato a integrazione di calcio e fosfato di potassio, con mantenimento di valori normali di calcio (Ca), fosforo (P) e magnesio (Mg).

La sorella secondogenita, di 8 anni, è stata valutata in epoca neonatale per escludere eventuale ipocalcemia, data la familiarità per la condizione. I genitori avevano rifiutato lo studio genetico prenatale. I livelli di calcio, fosforo e magnesio

alla nascita erano nella norma. Successivamente, lo studio genetico ha confermato la presenza della stessa mutazione riscontrata nella sorella maggiore. All'età di 7 mesi, in seguito all'esito genetico, sono stati nuovamente dosati gli elettroliti, con riscontro di ipocalcemia asintomatica (Ca: 6,7 mg/dl, Ca⁺⁺: 3,67 mg/dl; P: 3,2 mg/dl; PTH: 559 pg/ml). La paziente ha risposto prontamente alla terapia con calcio e calcitriolo (0,75 mcg/die) per via orale, con rapida normalizzazione della calcemia (Ca⁺⁺: 4,31 mg/dl). La secondogenita, pur avendo avuto fortunatamente una diagnosi precoce, vista la storia familiare, ha sviluppato alopecia e negli anni successivi, deformazioni scheletriche principalmente a carico degli arti inferiori, che hanno richiesto interventi chirurgici correttivi in più fasi per migliorare la funzionalità. All'ultima valutazione, la paziente presentava una statura di 101 cm, un peso corporeo di 17 kg, e assumeva Rocaltrol 0,5 mcg tre volte al giorno, associato a calcio e fosfato di potassio, con mantenimento di valori normali di Ca, P e Mg.

Il rachitismo vitamina D-resistente (HVDRR) è una patologia rara, a trasmissione autosomica recessiva, causata da una mutazione del gene del recettore della vitamina D (VDR). L'esordio della malattia è precoce e può associarsi ad alopecia, deficit accrescitivo e deformità scheletriche, anche quando la terapia adeguata viene iniziata precocemente. A causa della rarità della patologia, i dati in letteratura relativi all'espressione fenotipica nel follow up a lungo termine e alla correlazione genotipo-fenotipo sono limitati. Le due sorelle, pur condividendo lo stesso quadro genetico, hanno sviluppato espressioni fenotipiche differenti. La diagnosi precoce nella secondogenita ha probabilmente contribuito a evitare una severa e prolungata ipocalcemia nei primi mesi di vita. Tuttavia, entrambe hanno sviluppato deformità scheletriche, sebbene con diversa gravità, nonostante la buona aderenza alla terapia.

Il caso ci insegna che arrivare ad una diagnosi genetica è fondamentale non solo per effettuare una terapia puntuale ed efficace, ma anche per studiare i familiari con sintomatologia simile e fare la differenza con diagnosi precoce.

Ci fa riflettere anche sul concetto di epigenetica, di come una stessa mutazione, anche in condizioni differenti, a volte anche più favorevoli, può manifestarsi sfortunatamente in maniera più severa.

Poco sale in zucca

M. Del Monte¹, G. Proietti Gaffi¹,
F. Cresta², C. Castellani², R. Casciaro²

¹*DINOGMI Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili, Università di Genova*

²*Centro Fibrosi Cistica - IRCCS Istituto Giannina Gaslini*

Presentiamo il caso di Martina, 5 mesi, diagnosi di Fibrosi Cistica (FC) allo screening neonatale, genotipo F508del/2789+5G>A, test del sudore Cl- 83 mEq/L, insufficienza pancreatica.

Ad agosto la bimba presentava un episodio di faringite febbrile per cui avviava ciclo di terapia antibiotica con immediata defervescenza. Nei giorni successivi compariva inappetenza che la famiglia attribuiva alla terapia antibiotica e all'emergenza dei denti decidui. Circa una settimana dopo il termine del ciclo antibiotico accedeva al Centro FC per un controllo di follow up programmato. In tale occasione si presentava in condizioni generali scadenti, ipotonica, marcatamente disidratata, tachicardica, con occhi alonati e colorito pallido grigiastro. Emergeva un calo ponderale di circa 200 g rispetto al controllo precedente di due mesi prima.

Si eseguivano esami ematici urgenti con riscontro di severo quadro di alcalosi metabolica (pH 7.616, pCO₂ 64.4 mmHg, HCO₃⁻ 65.6 mmol/L) ipocloremica (63 mEq/L), con severa ipokaliemia (2.1 mEq/L) e iponatriemia (124 mEq/L). Si ricoverava in urgenza per avviare idratazione endovenosa con soluzione fisiologica e supplementazione di potassio, con successivo rientro nei *range* di normalità.

Con l'introduzione dello screening neonatale e la presa in carico precoce dei neonati diagnosticati per FC, l'alcalosi ipocloremica rappresenta una complicanza sempre più "aneddotica", ma meritevole di attento monitoraggio. Pur con l'integrazione di soluzioni saline, che fanno parte della terapia di base della FC, condizioni favorevoli alla sudorazione come episodi febbrili, gastroenteriti e le calde temperature estive possono comportare un'importante disonia conseguente alla disidratazione. Il rischio di un'alcalosi ipocloremica con consensuale aumentato riassorbimento tubulare di bicarbonati e ipokaliemia da iperaldosteronismo è quindi da scongiurare¹. La presa in carico globale del paziente con FC deve necessariamente comprendere una alleanza terapeutica e un'educazione alla gestione domiciliare della patologia da parte dei genitori e comprendere un attivo coinvolgimento del pediatra curante.

Lo screening neonatale, infine, non copre ancora la totalità della popolazione pediatrica in Italia (si pensi all'aumento dei flussi migratori), per cui un possibile esordio di FC con alcalosi ipocloremica in un lattante è una possibilità da tenere in considerazione.

Bibliografia

1. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Feb; 8(2):352-5.

Occhio all'emocromo... prima che sia tardi

F. Di Noto¹, F. Lo Meo¹, G. Marra¹, G. Dimartino¹, C. Gilotta¹, M. Genduso¹, T. Ferraro¹, M. Allegra², A. Guarina³, F. Cardella², G. Corsello^{2,4}

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria - Dipartimento PROMISE G. D'Alessandro, Università degli Studi di Palermo*

²*UOC di Pediatria Generale PO G. Di Cristina, ARNAS Civico Palermo*

³*UOC Oncoematologia Pediatrica PO Civico, ARNAS Civico Palermo*

⁴*Dipartimento PROMISE G. D'Alessandro Università degli Studi di Palermo*

Salvatore è bambino di 5 anni che giunge alla nostra osservazione per un episodio di ematemesi e altri sintomi di accompagnamento, quali petecchie ed ecchimosi diffuse, epistassi e difficoltà respiratoria.

Dopo stabilizzazione dei parametri vitali in pronto soccorso (SpO₂ all'ingresso 89%, per cui è stato sottoposto ad ossigenoterapia), viene ricoverato per proseguire le terapie ed effettuare approfondimenti diagnostici. In considerazione dell'anemia (Hb 7 g/dL), si rende necessaria trasfusione di emazie concentrate e, per la persistenza della sintomatologia respiratoria, prosecuzione dell'ossigenoterapia per i primi due giorni di degenza.

La madre riferisce febbre nei giorni precedenti, rinorrea, astenia ed ipoessia. Da un'anamnesi più approfondita apprendiamo che il piccolo Salvatore è stato ricoverato, circa due mesi prima, per piastrinopenia lieve moderata e ha eseguito agoaspirato midollare con evidenza di ipoplasia relativa aspecifica della serie megacariocitica, in assenza di atipie cellulari. In tale occasione non era stata eseguita biopsia osteomidollare.

Gli esami di laboratorio all'ingresso mostrano piastrinopenia (PLT 11.900/mmc), anemia macrocitica (Hb 7 g/dL, MCV 92.5 fL), ridotta conta reticolocitaria. Viene eseguita Rx (Figura 1) che mostra ispessimento della trama reticolo interstiziale come da verosimile pneumopatia virale e suggerisce probabile presenza di bronchiectasie, sospetto che però viene escluso con l'esecuzione di TC torace. Al tampone nasofaringeo rilievo di virus dell'influenza A H1/2009.

Per la condizione di emorragia cutaneo/mucosa, associata a grave piastrinopenia e anemia, data la negatività dell'esame midollare eseguito al precedente ricovero, viene avviata terapia endovenosa con immunoglobuline (1g/Kg/die per 2 giorni), metilprednisolone (30mg/Kg/die per 3 giorni), trasfusione di emazie e piastrine. La risposta laboratoristica al trattamento non è ottimale. In considerazione della persistenza di piastrinopenia, reticolocitopenia e nuova insorgenza di leucopenia (GB 2.850/mmc), si procede all'esecuzione di nuovo agoaspirato midollare e biopsia osteomidollare, il cui esito mostra citopenia trilineare in assenza di blasti, quadro compatibile con condizione di aplasia midollare.

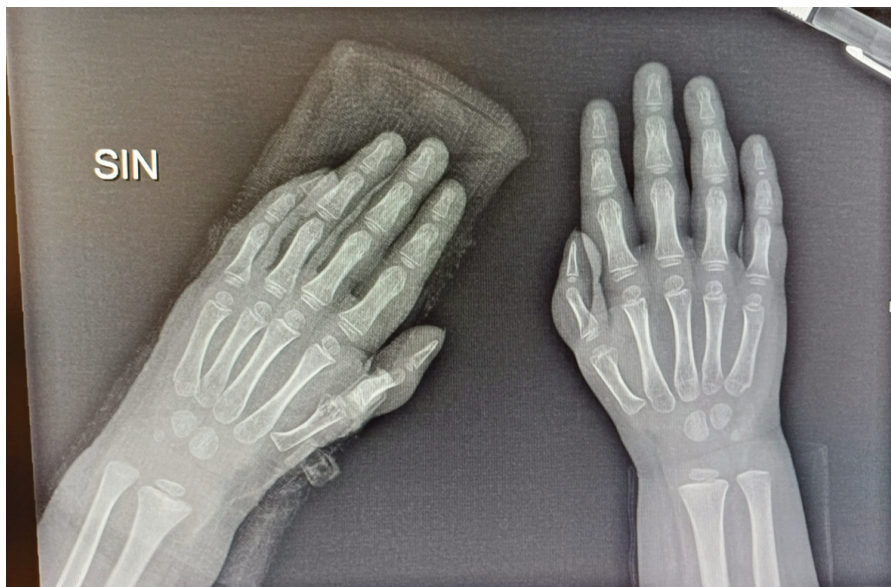


Figura 1. RX mano destra e sinistra; si noti l'ipoplasia a carico della falange prossimale del primo raggio di entrambe le mani. Immagine per gentile concessione della UOC di Radiologia, Ospedale "Di Cristina" Palermo.

L'esame obiettivo del paziente mette in evidenza lieve dismorfismo del I dito di entrambe le mani, confermato radiograficamente. L'associazione di citopenia trilineare, anomalie scheletriche, macrocitosi pongono il sospetto di anemia di Fanconi (FA). La positività del DEB test conferma la diagnosi. Le indagini genetiche rilevano mutazione in omozigosi del gene Fanc-A. Salvatore viene affidato alla UOC di Oncoematologia Pediatrica per prosecuzione delle cure e si avviano le procedure per la ricerca di un donatore compatibile di midollo osseo, in atto il piccolo è in attesa di trapianto.

L'anemia di Fanconi (FA) è una malattia genetica rara dovuta ad un'alterazione dei meccanismi riparativi del DNA. Si manifesta con pancitopenia progressiva, insufficienza midollare, malformazioni congenite, predisposizione a tumori ematologici e solidi. La diagnosi precoce è fondamentale per avviare tempestivamente cure e follow up oncologico. Nella FA le alterazioni ematologiche si manifestano solitamente entro il primo decennio di vita, slentizzate spesso da trigger infettivi. Esordiscono spesso con piastrinopenia isolata, con progressione verso l'insufficienza midollare. Seppure le alterazioni fenotipiche rendano possibile una diagnosi precoce, sono presenti solo nei 2/3 dei casi e spesso sono talmente sfumate da rendere difficoltosa una loro correlazione con una condizione patologica. È di fondamentale importanza pertanto che tutti bambini con citopenia trilineare e macrocitosi vengano indagati per FA, anche in assenza di alterazioni morfologiche, al fine di una diagnosi precoce. Il nostro caso ci insegna

quindi come una lettura attenta dell'emocromo possa indirizzare il clinico verso accertamenti specialistici al fine di giungere alla diagnosi corretta. La presenza di anemia macrocitica, alla quale si è associato rapidamente un quadro di citopenia trilineare, ha rappresentato quel campanello che ci ha messi in allarme ancor prima che venisse evidenziato il dismorfismo delle dita. Vogliamo infine ribadire come la diagnosi precoce sia cruciale in questi casi; la letteratura sottolinea come il trapianto di midollo osseo precoce correli con minore incidenza di tumori ematologici e con una prognosi più favorevole, seppur rimanga immutato il rischio di insorgenza di tumori solidi.

Bibliografia di riferimento

Trombocitosi e anemia sideropenica: un caso clinico *Medico e Bambino* 2003;22(4):258 https://www.medicoebambino.com/?id=0304_258.pdf.

Una strana pancitopenia: un caso di anemia di Fanconi. E. Neri, M. Rabusin, M. Spaccini, G. Zanazzo e P. Tamaro. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2003;6(4) https://www.medicoebambino.com/?id=CL0304_10.html.

Sindrome di LUMBAR

E. Severi¹, V. Albizzi¹, C. Marco¹, C. Gilardi¹,
L. Migliazza¹, N. Guindani¹, A. Locatelli¹, M. Cheli¹, G. Mangili¹
¹*Scuola di specializzazione Pediatria Università Bicocca Milano*

C.T. è nata a termine dopo gravidanza normodecorsa. Alla prima visita presentava un emangioma infantile (EI) segmentale della regione glutea, perineale e grande labbro di destra, eritemato violaceo e con aspetto centrale lievemente ipopigmentato. Tale reperto si associava ad asimmetria dei genitali (ipotrofia grande e piccolo labbro di destra, piccola appendice cutanea vulvare destra) e malformazione anorettale tipo fistola perineale (Figura 1). Nei primi giorni di vita eseguiva ecografia sacrale e RM midollo con rilievo di “midollo ancorato”, RM addome confermando la superficialità dell'emangioma senza coinvolgimento delle strutture pelviche, ecografia delle anche diagnostica per displasia congenita. Le ecografie cerebrale, cardiaca ed addominale e le valutazioni oftalmologica, neurochirurgica e neuropsichiatrica risultarono nella norma. La clinica ed i reperti radiologici erano suggestivi per sindrome di LUMBAR.

A causa della comparsa di ulcere profonde nella porzione perineale dell'EI costantemente a contatto con feci e urina, in 10° giornata di vita è stata avviata terapia con propranololo per os (2 mg/kg/die) ed avviate medicazioni cutanee avanzate (MCA) (Figura 2). Dopo un iniziale peggioramento delle ulcere in 20° giornata è stato avviato prednisone orale (1 mg/kg/die), proseguito per 10 giorni, posizionato catetere vescicale ed eseguiti clisteri evacuativi attraverso la fistola

perineale (Figura 3). Nei giorni successivi si è assistito ad un miglioramento e guarigione delle lesioni ulcerate e ad uno schiarimento dell'EI. Dimessa in 35° giornata di vita con indicata prosecuzione del betabloccante per os e delle MCA. Ai successivi controlli di follow up riscontro di risoluzione completa delle ulcere con regressione ulteriore dell'EI (Figura 4). L'intervento di correzione della fistola perineale è stato eseguito a tre mesi di vita senza complicanze.

La sindrome di LUMBAR è una rara condizione, a prevalenza inferiore a 1/106, con genetica sconosciuta, caratterizzata dalla presenza di EI associato ad almeno una tra malformazioni del midollo spinale, anorettali, urogenitali, cutanee, ossee e arteriose. In letteratura sono descritti casi di neonati sottoposti a colostomia a seguito delle gravi ulcerazioni dell'EI. Nel nostro caso la terapia anti neovangiogenetica con propranololo, l'utilizzo tempestivo delle MCA, la terapia antinfiammatoria cortisonica e la momentanea deviazione del flusso urinario dalle zone lese, hanno contribuito ad evitare la progressione dell'ulcerazione, garantendo un'evoluzione favorevole dell'EI.



Figura 1. Emangioma infantile segmentale alla nascita.



Figura 2. Ulcerazione dell'EI.



Figura 3. Posizionamento di catetere vescicale e progressione dell'ulcerazione dell'EI.



Figura 4. Guarigione totale delle ulcere.

Bibliografia di riferimento

Golabi M, An AC, Lopez C, Lee L, Kwong M, Hall BD. 2014. A New Case of a LUM-

- BAR Syndrome. *Am J Med Genet Part A* 164A:204–207.
- Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010;157:795-801.
- Macca L, Altavilla D, Di Bartolomeo L, Irrera N, Borgia F, Li Pomi F, Vaccaro F, Squadrito V, Squadrito F, Vaccaro M. Update on Treatment of Infantile Hemangiomas: What's New in the Last Five Years? *Front Pharmacol.* 2022 May 26;13:879602. doi: 10.3389/fphar.2022.879602. PMID: 35721150; PMCID: PMC9204338.
- Metry D, Copp HL, Rialon KL, Iacobas I, Baselga E, Dobyns WB, Drolet B, Frieden IJ, Garzon M, Haggstrom A, Hanson D, Hollenbach L, Keppler-Noreuil KM, Maheshwari M, Siegel DH, Waseem S, Dias M. Delphi Consensus on Diagnostic Criteria for LUMBAR Syndrome. *J Pediatr.* 2024 Sep;272:114101. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.114101. Epub 2024 May 15. PMID: 38759778.
- Nowakowska MK, Rodriguez ED, Hunt RD, Rialon KL, Jadhav SP, Metry DW. An infant with LUMBAR syndrome complicated by severe perineal ulceration managed with diverting colostomy. *Pediatr Dermatol.* 2023 Mar;40(2):355-357. doi: 10.1111/pde.15174. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36373214.
- Shah A, Tollefson M, Ahn ES, Gibreel W, Polites S. Successful treatment of ulcerated hemangioma with diversion colostomy in a neonate with LUMBAR syndrome. *J Surg Case Rep.* 2024 Mar 7;2024(3):rjae114. doi: 10.1093/jscr/rjae114. PMID: 38463743; PMCID: PMC10921027.

Traduzione e adattamento culturale italiano della Paediatric Palliative Screening Scale

- L. De Zen¹, F. Peri¹, I. Catalano², M. Gabrielli³, B. Rizzi⁴,
E. Pessa Valente⁵, G. Zamagni⁶, A. Recchia⁴, G. Visconti², F. Pellegatta²
¹*Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche, IRCCS Materno-Infantile “Burlo Garofolo”, Trieste*
²*Hospice pediatrico “Casa Sollievo Bimbi” VIDASlasei, Milano*
³*Università di Trieste*
⁴*Fondazione VIDAS, Milan*
⁵*SS Centro Collaboratore dell’OMS, per la Salute Materno Infantile, IRCCS Materno-Infantile “Burlo Garofolo”, Trieste*
⁶*Epidemiologia Clinica e Ricerca sui Servizi Sanitari, IRCCS Materno-Infantile “Burlo Garofolo”, Trieste*

Le cure palliative pediatriche (CPP), come vengono definite dalla *World Health Organization* (WHO), sono la cura attiva della salute, della mente, dello spirito e dell’assistenza dei bambini alla loro famiglia¹. In Italia, il numero di pazienti pediatriche che necessitano di CPP è aumentato negli ultimi anni a causa dei progressi della ricerca medica e della tecnologia che hanno aumentato le possibilità di sopravvivenza dei bambini². Si stima che 34-54 bambini per 100.000 abitanti di qualsiasi età siano ammissibili al PPC³. Le cure palliative e la terapia del dolore sono interite all’interno dei LEA (livelli essenziali di assistenza)⁴. La scala PaPaS è uno strumento affidabile che può aiutare a valutare tempestivamente i

bambini che possono beneficiare di cure palliative pediatriche⁵. Lo strumento può essere utilizzato in ambienti sanitari italiani con il suo adattamento culturale. L'obiettivo dello studio è stato quello di tradurre ed effettuare l'adattamento culturale all'ambiente italiano della Scala PaPaS secondo gli standard della ISPOR *task force*⁶. Questo articolo è stato uno studio trasversale osservazionale e descrittivo. È stato realizzato in due fasi consecutive: (1) traduzione e retro traduzione e (2) adattamento culturale attraverso un processo Delphi⁷. Il dettaglio del processo è descritto nella Figura 1.

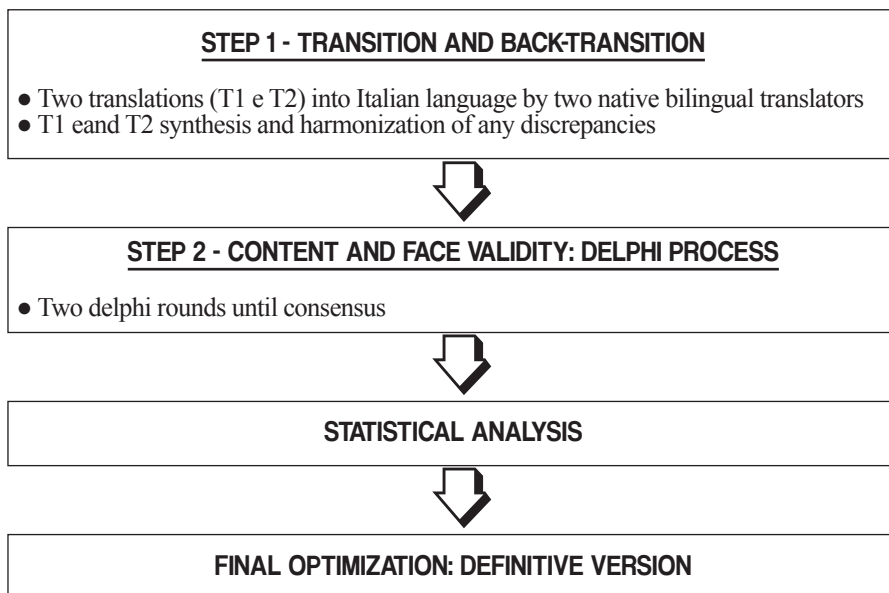


Figura 1. Disegno studio dello studio

Venti esperti nazionali di cure palliative pediatriche rispettivamente rappresentati da: 13 medici, 3 infermieri, 2 psicologi e 2 assistenti sociali sono stati invitati a valutare il contenuto e la struttura della scala tradotta e a valutare l'adeguatezza e la chiarezza di ciascuna domanda. Per garantire un campione omogeneo di partecipanti, sono stati presi in considerazione i seguenti criteri per selezionare gli esperti: sesso (maschio, femmina), esperienza lavorativa in PPC e patologie mediche pediatriche complesse o continuità delle cure. Il consenso è stato definito come il 70% o più degli esperti concordi sull'adeguatezza e la chiarezza di ciascun punto⁸. La versione italiana della *Paediatric Palliative Screening Scale* è stata ottenuta dopo due turni di Delphi ed è presentata nella Figura 2. Dopo il secondo turno di consultazioni, si è constatato un notevole aumento del consenso degli esperti, soprattutto per le domande 1.1, 3.2 e 3.3 (dal 56,3 al 93,8%), che ha raggiunto oltre l'83% per tutti gli argomenti riveduti.

Paediatric Palliative Screening (PaPaS) Scale

Cognome e Nome

Patologia

Data di nascita

Data di compilazione

Dominio 1

Decorso della malattia/condizioni del bambino e impatto sulla vita quotidiana

1.1 Decorso della malattia e impatto sulle normali attività quotidiane del bambino (rispetto alla sua condizione di base) con riferimento alle ultime 4 settimane	Stabile	0 <input type="checkbox"/>
	In lento peggioramento senza particolare impatto sulla frequenza scolastica e sulla vita quotidiana	1 <input type="checkbox"/>
	Instabile con frequenti assenze da scuola o limitazione nelle attività quotidiane	2 <input type="checkbox"/>
	Netto e rapido peggioramento, non possibili la maggior parte delle attività quotidiane né la frequenza scolastica	4 <input type="checkbox"/>
<hr/>		
1.2 Aumento delle ospedalizzazioni non programmate (>3 ospedalizzazioni negli ultimi 3 mesi)	No	0 <input type="checkbox"/>
	Sì	3 <input type="checkbox"/>

Dominio 2

Valutazione dell'efficacia terapeutica rispetto alla malattia di base

2.1 Risultato atteso da una terapia per la malattia di base (non terapie di sintomi come dolore o spasticità)	... curativo	0 <input type="checkbox"/>
	... controllo della malattia con miglioramento della aspettativa e della qualità di vita	1 <input type="checkbox"/>
	... nessun controllo di malattia con mantenimento di una buona qualità di vita	2 <input type="checkbox"/>
	... nessun controllo di malattia e nessun miglioramento della qualità di vita	4 <input type="checkbox"/>
<hr/>		
2.2 Carico complessivo della malattia correlato al trattamento in termini di effetti collaterali, visite ambulatoriali, ricoveri ospedalieri, restrizioni sociali	Nessuno	0 <input type="checkbox"/>
	Basso	1 <input type="checkbox"/>
	Medio	2 <input type="checkbox"/>
	Alto	4 <input type="checkbox"/>

Dominio 3		
Sintomi e carico legati ai sintomi		
3.1 Intensità e controllabilità dei sintomi (valutazione relativa alle ultime 4 settimane)	Nessun sintomo	0 <input type="checkbox"/>
	Sintomi lievi e ben controllabili	1 <input type="checkbox"/>
	Sintomi moderati, ben controllabili	2 <input type="checkbox"/>
	Sintomi severi e difficili da controllare (ospedalizzazioni non programmate, visite ambulatoriali, crisi)	4 <input type="checkbox"/>
	<hr/>	
3.2 Distress psicologico del paziente legato ai sintomi	Nessuno	0 <input type="checkbox"/>
	Basso	1 <input type="checkbox"/>
	Medio	2 <input type="checkbox"/>
	Alto	4 <input type="checkbox"/>
<hr/>		
3.3 Distress psicologico dei genitori e della famiglia in relazione ai sintomi e alla sofferenza del bambino	Nessuno	0 <input type="checkbox"/>
	Basso	1 <input type="checkbox"/>
	Medio	2 <input type="checkbox"/>
	Alto	4 <input type="checkbox"/>
<hr/>		
Dominio 4		
Desideri del paziente/dei genitori - valutazione delle figure professionali di riferimento		
4.1 Il paziente/i genitori desiderano rientrare in un percorso di cure palliative	No →rispondere alla domanda 4.2	0 <input type="checkbox"/>
	Sì →NON rispondere alla domanda 4.2	4 <input type="checkbox"/>
<hr/>		
4.2 Il team curante* ritiene che il paziente potrebbe trarre vantaggio da una presa in carico da parte del servizio di cure palliative	No	0 <input type="checkbox"/>
	Sì	4 <input type="checkbox"/>
<hr/>		
Dominio 5		
Valutazione dell'aspettativa di vita		
5.1 Valutazione dell'aspettativa di vita	Più anni → rispondere alla domanda 5.2	0 <input type="checkbox"/>
	Da mesi a 1 -2 anni →rispondere alla domanda 5.2	1 <input type="checkbox"/>
	Da settimane a mesi →NON rispondere alla domanda 5.2	3 <input type="checkbox"/>
	Da giorni a settimane →NON rispondere alla domanda 5.2	4 <input type="checkbox"/>
<hr/>		
5.2 Sarebbe sorpreso se questo bambino morisse improvvisamente entro i prossimi sei mesi?	Sì	0 <input type="checkbox"/>
	No	2 <input type="checkbox"/>
<hr/>		
Punteggio totale		

**Team curante: insieme dei professionisti di diverse discipline che hanno in carico il bambino e la sua famiglia.*

Risultati
 ≥ 10: Spiegare al paziente e alla famiglia cosa sono le cure palliative e quali sono gli obiettivi di cura;
 ≥ 15: Preparare il paziente e la famiglia all'avvio del percorso di cure palliative; ≥ 25: Le cure palliative costituiscono il focus della cura

Figura 2. Versione definitiva PaPaS italiano

La scala PaPaS è uno strumento valido che consente di identificare in modo tempestivo i bambini che potrebbero beneficiare delle cure palliative pediatriche. Lo strumento può essere utilizzato in ambienti sanitari italiani con il suo adattamento culturale.

Bibliografia

1. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/palliative-care-for-children>.
2. Jankovic M, De Zen L, Pellegatta F, Lazzarin P, Bertolotti M, Manfredini L, Aprea A, Memo L, Del Vecchio A, Agostiniani R, Benini F (2019) A consensus conference report on defining the eligibility criteria for pediatric palliative care in Italy. *Ital J Pediatr* 45(1):89 <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0681-3>.
3. Benini F, Bellentani M, Reali L, Lazzarin P, De Zen L, Pellegatta F, Aprile PL, Scaccabarozzi G (2021) An estimation of the number of children requiring pediatric palliative care in Italy. *Ital J Pediatr* 47(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00952-y>.
4. www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?area=curePalliativeTerapiaDolore&id=5557&lingua=italiano&menu=cure.
5. Bergstraesser E, Hain RD, Pereira JL (2013) The development of an instrument that can identify children with palliative care needs: the paediatric palliative screening scale (PaPaS Scale): a qualitative study approach. *BMC Palliat Care* 12(1):20.
6. Vogel et al (2019) A Delphi study to build consensus on the definition and use of big data in obesity research. *Int J Obes* 43:2573–2586.
7. Wild D, Grove A, Martin M et al (2005) Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value Health* 8(2):94–104. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054>.
8. Slade et al (2014) Standardised method for reporting exercise programmes: protocol for a modified Delphi study. *BMJ Open* 4:e006682.

Una sindrome di Cushing misteriosa

V. Incandela¹, M. Toto¹, A. Ibba², C. Guzzetti², L. Casula², A. Lampis²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Cagliari

²S.S.D. Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale, Ospedale Pediatrico Microcitemico “A. Cao”, Cagliari

Si riporta il caso di un ragazzo di 13 anni e 8 mesi con storia di rallentamento della crescita staturale da circa due anni, associato ad adenoma epatocellulare di 20x17.7x11.7 cm, comprimente sulle vie biliari e sulle strutture vascolari limitrofe, ipertensione arteriosa diastolica stadio I (PAS al 92° centile, PAD 99° centile), trattata con amlodipina, e ipercortisolismo.

I dati auxologici erano i seguenti: altezza 139,7 cm (-2,59 SDS), peso 33,7 kg (-2,28 SDS), velocità di crescita (*Height Velocity*, HV) di 2,7 cm/anno (-5,2 SDS); volume testicolare 1,5 ml bilateralmente, pene prepubere, sviluppo puberale secondo stadiazione Tanner PH1, AH1. All'esame obiettivo emergeva una cute iperpigmentata (soprattutto nelle zone di sfregamento), fragilità capillare ai palmi

delle mani, cute arida, addome globoso, accenno a gibbo cervicodorsale, facies lunaris, arti ipotrofici, come sintomatologia veniva riferita unicamente sudorazione notturna. L'età ossea secondo metodo Greulich e Pyle era 10 anni. Nella RX della mano si evidenziava inoltre una osteopenia diffusa e la MOC mostrava un quadro di osteoporosi. Gli esami ematochimici evidenziavano funzione tiroidea nella norma, ormoni sessuali come da prepubere, elettroliti e metabolismo glucidico nella norma, carenza di vitamina D, un aumento della cortisolemia h 8 (424 µg/l, v.n. 60-184 µg/l), ACTH h 8 9.7 pg/ml (v.n. 7-28 pg/ml).

Nel complesso quindi il ragazzo presentava un quadro di importante rallentamento della crescita, ritardo puberale, osteoporosi e ipercortisolismo. A causa dell'importante osteoporosi, nei mesi successivi ha peraltro mostrato multiple fratture vertebrali, per cui ha iniziato terapia con vitamina D e bifosfonati e.v.. Per definire l'origine dell'ipercortisolismo eseguiva il dosaggio del ritmo circadiano del cortisolo: h 8 359 µg/l (v.n. 60-184 µg/l), h 23 83 µg/l (v.n. 27-105 µg/l), il test di Nugent con cortisolemia h 8 41 µg/l (v.n. < 18 µg/l), ed il test di Liddle con cortisolemia h 8 31.9 µg/l, dopo 24h 77.0 µg/l, dopo 48h 60 µg/l. I dati clinici e biochimici deponevano dunque per un quadro di sindrome di Cushing di origine surrenalica, nonostante le ecografie e la PET (eseguite precedentemente nel percorso diagnostico oncologico) non documentassero ipercaptazione in tale sede.

All'età di 14 anni eseguiva l'intervento di asportazione della neoformazione epatica, durante il quale effettuava il dosaggio del cortisolo a livello della vena cava inferiore, allo sbocco della vena surrenalica destra, che mostrava un valore di 771 mcg/l. Durante l'operazione e nei tre giorni successivi veniva sottoposto a terapia con idrocortisone endovena, come prevenzione di una possibile insufficienza surrenalica intra e post operatoria.

Dopo 7 e 14 giorni dall'intervento i valori di cortisolo e ACTH si sono normalizzati con contestuale normalizzazione dei valori pressori, riduzione della fragilità capillare e della sudorazione notturna.

Alle visite auxologiche successive, effettuate semestralmente, si assisteva inoltre ad una rapida ripresa della crescita staturale e ad una progressione dello sviluppo puberale. All'età di 15 anni e 4 mesi, a circa un anno dall'intervento, si rilevavano i seguenti dati auxologici: altezza 155,5 cm (-1,99 SDS), peso 49,7 kg (-1,31 SDS), HV 15 cm/anno (9,4 SDS); stadio puberale secondo Tanner PH2, AH1, volume testicolare 15 ml bilateralmente.

All'ultima visita, effettuata a 16 anni e 7 mesi, il paziente presentava: altezza 168,7 cm (-0,86 SDS), peso 59,7 kg (-0,7 SDS), HV 11,1 cm/anno (13,01 SDS); stadio puberale secondo Tanner PH4, AH3, volume testicolare 20 ml bilateralmente. I dati sono quindi quelli di una normale progressione puberale con spurt puberale, in assenza di segni e sintomi di S. di Cushing.

In letteratura, per quanto a nostra conoscenza, non sono descritti casi di adenomi

epatocellulari secernenti cortisolo o associati a sindrome paraneoplastica, come talvolta si riscontra in pazienti affetti da carcinoma epatico. Tuttavia, il repentino miglioramento dell'ipercortisolismo e la risoluzione della clinica in seguito all'asportazione della neoformazione, hanno orientato le ipotesi eziologiche verso una verosimile produzione tumorale di cortisolo. Questa ipotesi potrebbe essere spiegata dalla presenza di cellule secernenti presenti nel contesto stromale dell'adenoma epatocellulare ma non riscontrate nei campioni biotipici studiati. È inverosimile la produzione ectopica di ACTH, tipica delle sindromi paraneoplastiche, dal momento che i valori di tale ormone sono sempre risultati ai limiti inferiori. Sarebbe tuttavia possibile la secrezione di peptidi ACTH-like che non sono stati dosati, ma che potrebbero avere il medesimo effetto sulla secrezione di cortisolo. Infine, è stata avanzata l'ipotesi di una produzione di cortisolo surrenalica secondaria alla compressione sul surrene da parte del tumore epatico, come risposta all'insulto meccanico.

Bibliografia di riferimento

Kho U, et al.. Cholestatic liver cell adenoma in a child with hirsutism and elevated serum levels of cortisol and ACTH. *Histopathology*. 1994 Dec;25(6):586-8. doi: 10.1111/j.1365-2559.1994.tb01379.x. PMID: 7698737.

Meftah A, et al. Le syndrome de Cushing paranéoplasique, un vrai défi diagnostique et thérapeutique: à propos d'un cas et revue de la littérature [Paraneoplastic Cushing's syndrome, a real diagnostic and therapeutic challenge: A case report and literature review]. *Rev Med Interne*. 2015 Dec;36(12):843-7. French. doi: 10.1016/j.revmed.2014.12.008. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25613810.

Wang X, Zhang X. Hepatocellular adenoma: Where are we now? *World J Gastroenterol*. 2022 Apr 14;28(14):1384-1393. doi: 10.3748/wjg.v28.i14.1384. PMID: 35582672; PMCID: PMC9048476.

Lo SBEGA che ti frega

J. Lasagna¹, E. Guasti¹, B. Caporotondi¹, E. Baldioli¹,

G. Ferrando², M. Santaniello², C. Russo², E. Bondi²

¹DINO GMI, Università degli Studi di Genova, IRCCS G. Gaslini, Genova

²Dipartimento di Scienze Pediatriche, Unità Operativa Complessa di Pediatria - Malattie Infettive, IRCCS G. Gaslini, Genova

Introduzione: Lo Streptococco beta emolitico di gruppo A (*S. pyogenes* o SBEGA) è un batterio Gram positivo che nella maggior parte dei casi risulta responsabile di quadri infettivi benigni, quali faringotonsillite e scarlattina ma che in rari casi può condurre a infezioni invasive ad elevata morbilità e mortalità. Recenti studi hanno riportato un incremento delle infezioni invasive da SBEGA dalla fine del 2022, correlabile sia alla recente pandemia da sars-cov2 ma anche alla diffusione di ceppi più virulenti, in particolare il M1UK.

Il coinvolgimento del SNC nelle infezioni invasive da SBEGA (meningite, ascesso cerebrale, empiema subdurale) rimane raro, ma si associa ad una maggiore mortalità rispetto alle infezioni invasive extracraniche e ad una maggiore morbilità rispetto ad altri patogeni causanti infezioni intracraniche.

Caso clinico: Presentiamo il caso di L.A., bambina di 5 anni, APR muta, giunta presso il Pronto Soccorso del nostro Istituto con febbre da 3 giorni, vomiti ripetuti, iporessia, otalgia sinistra e cefalea. Si eseguivano: esami ematici che mostravano spiccato aumento degli indici di flogosi (PCR, PCT, fibrinogeno, VES) in assenza di leucocitosi neutrofila, tampone faringeo per SBEGA risultato positivo e valutazione otorinolaringoiatrica per otite sinistra con indicazione ad avvio di terapia antibiotica sistemica e stretto monitoraggio. Si ricoverava per avvio di terapia antibiotica endovenosa con amoxicillina acido clavulanico, con rapido switch a clindamicina e ceftriaxone per scarso miglioramento clinico, persistenza della cefalea e comparsa di segni/sintomi suggestivi di interessamento centrale (fotofobia, lieve rigor nucale). Si richiedeva dunque angio-TC encefalo con riscontro di otite media complicata da trombosi del seno sigmoideo sinistro, nell'ambito della quale non è stato possibile escludere componenti ascessuali. Alla luce di tale risultato, si avviava terapia anticoagulante con eparina (successivamente sostituita da rivaroxaban) e la paziente, rivalutata dagli otorinolaringoiatri, veniva sottoposta a intervento di mastoidectomia senza complicanze e con progressivo miglioramento clinico.

Per meglio definire il quadro, si richiedeva RM encefalo di approfondimento con riscontro di empiema epidurale associato a minima infiammazione leptomeningeale in sede cerebellare e occipitale a sinistra, non meritevole di intervento chirurgico dopo consulenza neurochirurgica.

In considerazione di tale riscontro la terapia antibiotica endovenosa è stata proseguita per 4 settimane complessive con passaggio per os dalla dimissione per ulteriori 2 settimane. Le indagini microbiologiche effettuate nel corso del ricovero, comprensive di tampone cutaneo ed emocolture (eseguite dopo avvio di terapia antibiotica), sono risultate negative. Al termine delle 6 settimane di terapia antibiotica, è stata eseguita RM encefalo di controllo con riscontro di quadro neurologico migliorativo.

Conclusioni: Nonostante le infezioni invasive intracraniche da SBEGA non siano frequenti, nel dubbio di interessamento del SNC per contiguità con processi infettivi come otiti, mastoiditi e sinusiti, ai primi sintomi evocativi (cefalea, fotofobia, cervicalgia) è di cruciale importanza eseguire imaging neurologico mirato. Ancora prima di ciò, risulta dunque essenziale trattare tempestivamente ed adeguatamente le infezioni da SBEGA, sempre da escludere in quadri compatibili.

Bibliografia di riferimento

- Hutton, D., Kameda-Smith, et al. (2023). Intracranial invasive group A streptococcus: a neurosurgical emergency in children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 32(4), 478-487.
- Gouveia C, et al. Sustained increase of paediatric invasive *Streptococcus pyogenes* infections dominated by M1UK and diverse emm12 isolates, Portugal, September 2022 to May 2023. *Euro Surveill.* 2023 Sep;28(36):2300427.
- Link-Gelles R, Toews KA, Schaffner W, et al. Characteristics of intracranial Group A streptococcal infections in US children, 1997-2014. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(1):30-35.

Occhio non vede... stomaco duole!

R.S. Lauriola^{1,2}, S. Orlandi^{1,2}, G. Zuin^{1,2}

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Milano-Bicocca*

²*Pediatria, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*

Partiamo dal caso di Marco, 17 anni. In anamnesi uveite posteriore, con ANA e ASMA positivi. Veniva valutato nel nostro ambulatorio per grave anemia sideropenica refrattaria alla supplementazione marziale orale, in assenza di sintomi gastrointestinali. Venivano effettuati lo screening celiachia, sangue occulto fecale su tre campioni risultati negativi. Per riscontro di rialzo della VES e della calprotectina venivano eseguiti, nel sospetto di una malattia infiammatoria cronica intestinale esami strumentali risultati nella norma.

Veniva effettuato anche il dosaggio degli APCA (anticorpi anti cellule parietali) risultati negativi e veniva eseguita comunque una esofagogastroduodenoscopia che riscontrava un quadro di severa gastrite cronica con atrofia a livello del corpo di grado severo. Questo riscontro istologico, combinato all'anamnesi positiva per patologie autoimmuni, ha permesso di porre diagnosi di gastrite atrofica autoimmune.

La gastrite atrofica è rara e probabilmente sottodiagnosticata in età pediatrica. La forma autoimmune rappresenta la seconda causa dopo l'*Helicobacter pylori*. Prendendo spunto da questo caso clinico abbiamo indagato i casi di gastrite atrofica non *Helicobacter pylori* relata nel nostro centro focalizzandoci su quella autoimmune. Partendo dal database dell'anatomia patologica abbiamo identificato 13 pazienti con diagnosi istologica di gastrite atrofica. Abbiamo escluso i casi correlati a *H. pylori* o secondari GVHD. Degli 8 pazienti considerati, la maggior parte era asintomatica e l'endoscopia è stata eseguita per indagare un quadro di anemia sideropenica, spesso associata a patologie autoimmuni. Non tutti i pazienti con gastrite autoimmune presentavano APCA positivi o aumento della gastrina e nessuno presentava anemia macrocitica.

Istologicamente in accordo con score di OLGA, l'atrofia era severa e localizzata nel corpo. Le endoscopie di follow up non hanno mostrato miglioramenti.

Da questo caso abbiamo imparato che la gastrite atrofica autoimmune si presenta con sintomi lievi e aspecifici e la diagnosi dovrebbe essere considerata in casi di anemia sideropenica refrattaria, soprattutto in pazienti con patologie autoimmuni. In letteratura esistono pochissimi studi riguardo all'evoluzione della patologia in età pediatrica e purtroppo, il follow up endoscopico è ancora oggetto di dibattito. Uno studio multicentrico sarebbe necessario per ottenere maggiori informazioni sulla storia naturale e la prognosi della gastrite atrofica nella popolazione pediatrica.

Se una leucemia arriva da lontano...

R.S. Lauriola^{1,2}, L.R. Bettini^{1,2}, F. Vendemini^{1,2}

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Milano-Bicocca*

²*Pediatria, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*

La sindrome di Shwachmann-Diamond (SDS) è una malattia genetica rara caratterizzata da insufficienza pancreatica esocrina e insufficienza midollare con rischio aumentato di evoluzione mielodisplastica (19% a 20 anni, 35% a 30 anni) rispetto alla popolazione generale.

Presentiamo il caso di una bambina di 7 anni giunta al nostro Centro per pancitopenia. In anamnesi la storia infettiva era silente; l'accrescimento staturale ponderale era regolare (25° percentile), non presentava dismorfismi, non problematiche ossee. L'aspirato midollare permetteva di diagnosticare una leucemia acuta mielomonocitica (LMA M4) per la presenza di 10-25% di mieloblasti confermati all'immunofenotipo. La biopsia osteomidollare mostrava cellularità del 10%, incremento della trama reticolinica (MF1), aspetti di diseritropoiesi; a livello somatico si evidenziava una variante patogenetica di TP53. L'analisi WES eseguita sia su sangue periferico, sia su tessuto di mucosa buccale mostrava due varianti patogenetiche nel gene SBDS presenti in eterozigosi nei genitori. Si poneva pertanto diagnosi di SDS. La sorella, asintomatica, peraltro HLA identica, risultava portatrice delle due mutazioni. La bambina è attualmente in remissione completa di malattia a 3 mesi da trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore da banca previo condizionamento con ciclo FLAMSA, TBI e Ciclofosfamida. Pretrapianto sono stati eseguiti 2 cicli di Azacitidina e 1 ciclo Azacitidina+Venetoclax per controllo della malattia.

Questo caso sottolinea l'importanza di intraprendere approfondimenti genetici estesi anche al trio familiare nei casi di leucemia mieloide con cariotipo complesso o sospetti per evoluzione di una mielodisplasia. La diagnosi di SDS alla base della LMA ha modificato l'approccio terapeutico, il regime di condizionamento e soprattutto la scelta del donatore di cellule staminali.

Una rara causa di torcicollo: sindrome di Grisel associata a meningoencefalite pneumococcica

C. Pollini¹, L. Pierantoni²

¹Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Bologna

²UO Pediatria D'Urgenza, PS e OBI, IRCSS AOU Policlinico di Sant'Orsola di Bologna-DIMEC, Università di Bologna

Introduzione: La sindrome di Grisel è una rara sublussazione atlantoassiale non traumatica, che si osserva solitamente in età pediatrica. Si manifesta clinicamente con torcicollo, in pazienti con una storia di chirurgia otorinolaringoiatrica o infiammazione perifarinea, tipicamente correlata ad infezioni delle vie aeree superiori (faringite, otite e mastoidite). In letteratura sono state riportate complicanze neurologiche con disturbi che variano da parestesie, tetraplegia fino a insufficienza respiratoria acuta e morte. Non sono ancora state descritte in letteratura associazioni tra sindrome di Grisel e meningite.

Caso clinico: Paziente maschio di 2 anni, giungeva in Pronto Soccorso per sonnolenza e ipo reattività, accompagnate da febbre alta e vomito nei tre giorni precedenti. Anamnesi negativa per interventi chirurgici precedenti. Durante la visita, il bambino appariva irritabile, febbrile, con cute mazzata, lieve rigidità nucale e flessione antalgica del collo verso sinistra. Gli esami ematici hanno rilevato leucocitosi neutrofila, indici di flogosi elevati (PCR 29,1 mg/dl, PCT 74,2 ng/ml). Nel sospetto di meningite batterica veniva eseguita una puntura lombare: la conta leucocitaria, la concentrazione di glucosio e di proteine del liquor cerebrospinale hanno confermato il quadro; pertanto, è stata avviata terapia steroidea e antibiotica con ceftriaxone. Gli esami colturali su liquor e su sangue hanno rilevato la presenza di *Streptococcus pneumoniae*. È stata eseguita anche una risonanza magnetica cerebrale e del rachide cervicale, che ha escluso processi infettivi che potessero spiegare il torcicollo e la diffusione locale o ematogena alle meningi. Tuttavia, la risonanza magnetica ha documentato la presenza di infiammazione articolare attiva da C0 a C2 associata a iniziale sublussazione delle teste articolari, compatibile con la sindrome di Grisel. Pertanto, il paziente è stato trattato in modo conservativo mediante l'applicazione di un collare cervicale rigido.

Conclusioni: Questo è il primo caso riportato di sindrome di Grisel associata a meningite nella popolazione pediatrica. Il processo infiammatorio nella regione pericervicale si diffonde direttamente ai muscoli paravertebrali, aumentando l'ipermobilità e la lassità dei legamenti che circondano le articolazioni. La diagnosi tempestiva e la gestione appropriata, nonostante la presentazione atipica, hanno prevenuto la sublussazione atlanto-assiale e la necessità di un intervento di artrodesi occipito-cervicale.

Bibliografia di riferimento

Atlantoaxial rotatory subluxation/fixation and Grisel's syndrome in children: clinical and radiological prognostic factors, Spinnato P. et al. *European Journal of Pediatrics*, 2020.

Grisel's syndrome: a rare complication following adenoidectomy. Bociolini C. et al. *Acta Otorhinolaryngol*, 2005.

Imaging of atlanto-occipital and atlantoaxial traumatic injuries: what the radiologist needs to know. Riascos R. et al. *Radiographics*, 2015.

Stato epilettico febbrile, sclerosi ippocampale ed epilessia del lobo temporale mesiale

C. Rodaro¹

¹*Università degli Studi di Trieste*

Anna è una bambina di 18 mesi che arriva in Pronto Soccorso perché a domicilio ha presentato una crisi tonico clonica generalizzata in corso di febbre, della durata di 5 minuti. È la prima volta che si verifica un episodio simile e i genitori non hanno somministrato farmaci. Ha la febbre dal giorno precedente ma nell'ultima notte si è rifiutata di assumere antipiretici. Subito dopo l'arrivo in Pronto soccorso, comincia un'altra crisi tonico clonica generalizzata: si avvia ossigeno in maschera e le si somministra diazepam endoretinale 5 mg, cui fa seguito immediatamente una scarica di feci maleodoranti. Dopo iniziale apparente risoluzione, compaiono ipertono generalizzato e movimenti masticatori, con deviazione dello sguardo a destra in bambina non responsiva, nemmeno allo stimolo doloroso. In tale stato vengono somministrati 2 mg di midazolam endonasale e si esegue un'emogasanalisi. Per inefficacia del midazolam endonasale, si somministra 1 mg di midazolam endovena, in seguito al quale compare qualche movimento finalistico degli arti superiori ma persistono ipertono, deviazione dello sguardo, movimenti masticatori e non responsività. L'emogasanalisi non mostra alterazioni dell'equilibrio acido base, gli elettroliti e la glicemia sono nella norma. Si allerta l'anestesista e si prendono accordi telefonici per il trasferimento in centro ospedaliero dotato di Terapia intensiva pediatrica. Per il mancato miglioramento clinico si decide di somministrare levetiracetam 400 mg endovena. Gli anestesisti decidono di non intubare Anna perché la sua saturazione è buona. La crisi febbrile di Anna cessa durante il trasporto in ambulanza. Verranno poi eseguite una TC cranica e una rachicentesi, entrambe negative. Su film-array fecale si isolerà una Salmonella.

La gestione del caso sopra presentato è corretta, ma controllando le tempistiche di intervento si osserva che tra l'arrivo in ospedale e la cessazione della crisi è passata un'ora. Considerando inoltre che la convulsione febbrile era iniziata a

domicilio, questa bambina ha certamente presentato uno stato di male, definito come una crisi convulsiva che dura più di 30 minuti.

Sebbene non tutti gli stati di male febbrili lascino esiti, il più frequente di essi, visibile in risonanza magnetica, è la sclerosi ippocampale con possibilità di sviluppo a distanza di anni di epilessia del lobo temporale mesiale.

Effettuando una risonanza magnetica nei giorni successivi all'episodio critico, nell'11% dei pazienti con stato epilettico febbrile si trovano delle alterazioni che sono assenti nei pazienti con convulsione febbrile: si tratta di alterazioni a carico dell'ippocampo e, se l'area del danno acuto è più estesa, anche dell'adiacente lobo temporale, dell'amigdala e dell'insula. Queste alterazioni consistono in un'iperintensità dell'ippocampo in T2 e in un aumento delle dimensioni ippocampali in acuto che può precedere invece la riduzione del volume dell'ippocampo nel tempo, segno di sclerosi dello stesso. Un'altra alterazione che è possibile trovare in risonanza magnetica nei pazienti con stato epilettico febbrile è la malrotazione ippocampale, una rotazione incompleta dell'ippocampo che si presenta di forma rotonda e con struttura interna offuscata: tale alterazione è di significato clinico incerto; si ipotizza che le convulsioni febbrili prolungate occorrono più frequentemente in cervelli con predisposizione alle crisi epilettiche, data da anomalie anatomiche preesistenti.

Perché ci interessa sapere se l'ippocampo del nostro paziente è iperintenso in T2 in acuto? L'iperintensità ippocampale in T2 dopo stato epilettico febbrile predice la sclerosi ippocampale e l'epilessia del lobo temporale mesiale. Al contrario, un ippocampo privo di alterazioni in acuto predice il mantenimento di caratteristiche normali dell'ippocampo e correla con un minor rischio di epilessia.

I pazienti affetti da epilessia del lobo temporale mesiale hanno in un terzo dei casi storia di convulsioni febbrili e la clinica delle loro crisi epilettiche è riconoscibile per la presenza di aura addominale cui fanno seguito automatismi motori. L'aura addominale è data da nausea e disconfort addominale che si presentano all'inizio della crisi. Altri tipi di aura possono essere caratterizzati da paura, allucinazioni olfattive e *déjà vu*. Gli automatismi tipici dell'epilessia del lobo temporale mesiale sono movimenti motori stereotipati, per esempio, la masticazione o movimenti ripetitivi che assomigliano a movimenti manuali finalistici come la manipolazione dei bottoni della camicia. In corso di tali episodi la coscienza è più spesso non preservata. Segue tipicamente una successiva generalizzazione. La maggior parte dei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale risponde alla terapia medica ma il sottogruppo di pazienti con sclerosi ippocampale, che può essere l'esito a distanza di un episodio di stato epilettico febbrile, richiede talvolta la chirurgia.

Questo caso ci ricorda l'importanza di agire velocemente, in caso di convulsione febbrile che non risponde ai farmaci di prima linea, richiamando alla nostra memoria il celebre aforisma: *time is brain*.

Bibliografia di riferimento

- Landazuri, P. (2014). Mesial temporal lobe epilepsy: a distinct electroclinical subtype of temporal lobe epilepsy. *The Neurodiagnostic Journal*, 54(3), 274–288.
- Lewis, D. V., Voyvodic, J., Shinnar, S., Chan, S., Bello, J. A., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Frank, L. M., Pellock, J. M., Hesdorffer, D. C., Xu, Y., Shinnar, R. C., Seinfeld, S., Epstein, L. G., Masur, D., Gallentine, W., Weiss, E., Deng, X., Sun, S., & FEBSTAT Study Team. (2024). Hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy following febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. *Epilepsia*, 65(6), 1568–1580.
- Shinnar, S., Bello, J. A., Chan, S., Hesdorffer, D. C., Lewis, D. V., Macfall, J., Pellock, J. M., Nordli, D. R., Frank, L. M., Moshe, S. L., Gomes, W., Shinnar, R. C., Sun, S., & FEBSTAT Study Team. (2012). MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology*, 79(9), 871–877.

Ernia diaframmatica congenita e proteinuria nefrosica: e se la diagnosi fosse più semplice del previsto?

S. Mazza¹, F. Grassi²

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Cagliari*

²*Nefrologia, dialisi e trapianto pediatrico, Clinica de Marchi, Policlinico di Milano*

B. nasce a termine da una gravidanza normodecorsa. Poche ore dopo la nascita viene effettuato un RX torace per distress respiratorio ingravescente, con riscontro di ernia diaframmatica congenita sinistra, corretta chirurgicamente in terza giornata. L'ernia diaframmatica congenita è una malformazione che comporta un difetto del diaframma, attraverso il quale una parte del contenuto addominale può risalire nel torace, impedendo pieno sviluppo e completa espansione dei polmoni. L'apertura del diaframma più frequentemente è localizzata a sinistra, come nel nostro caso. Il decorso successivo di B. è stato complicato da una stenosi del colon discendente, che ha richiesto un intervento di resezione e anastomosi t-t trasverso-retto a un mese di vita, con buona ripresa clinica. Successivamente, B. si è mantenuto in benessere ed è stato regolarmente sottoposto a follow up clinico strumentale. La sua funzione respiratoria è adeguata, ha sempre mantenuto parametri di funzione renale ed epatica ed esami urine nella norma. All'imaging di controllo effettuato ai due anni e mezzo di vita, si riscontra una recidiva dell'ernia diaframmatica: il III superiore del rene sinistro è migrato cranialmente e localizzato in sede toracica posteriore. Il parenchima renale mantiene regolare spessore ed ecostruttura. I restanti reperti sono normo posizionati e non mostrano alterazioni di rilievo.

B. arriva così nell'ambulatorio prime visite nefrologiche. Ha tre anni e si presenta in ottime condizioni generali, asintomatico dal punto di vista nefro urologico. Ha una pressione arteriosa nei limiti per età. L'introito idrico giornaliero è adeguato, la diuresi è regolare, non ha mai presentato episodi di macroematuria o infezioni delle vie urinarie. Vista la storia clinica, come completamento diagnostico si pro-

grammano esami di funzione renale, e in tale occasione viene riscontrata una proteinuria in *range* nefrosico (PrU/CrU 4), in assenza di altre anomalie dell'esame urine. Agli esami ematici la funzione renale è buona (creatinina 0.26 mg/dl, urea 24 mg/dl) ma presenta ipoalbuminemia (2.5 g/dl) ed ipoprotidemia (5 g/dl). Nel sospetto che la proteinuria sia conseguenza di una resistenza al flusso venoso, a causa della dislocazione anomala del rene, si effettua uno studio ecografico dell'asse vascolare renale, che però risulta nella norma. Gli esami infettivologici ed autoimmunitari risultano negativi.

Al controllo successivo la proteinuria è invariata e si riscontra anche un edema pre-tibiale bilaterale. Questo orienta in modo marcato la diagnosi: edema, proteinuria in *range* nefrosico, ipoalbuminemia in un bambino di tre anni in cui sono state escluse cause secondarie, fa porre diagnosi di sindrome nefrosica idiopatica. Pertanto, B. viene trattato con restrizione dietetica di sale, moderata restrizione idrica e terapia corticosteroidica (Prednisone 60 mg/m²/die per 6 settimane, seguito da 40 mg/m²/die a giorni alterni per altre 4 settimane), con risoluzione del lieve quadro clinico e completa normalizzazione dell'esame urine e dell'ipoalbuminemia.

Ad oggi, B. ha quattro anni, ha sospeso il Prednisone da circa un anno, si mantiene in benessere e non ha più presentato proteinuria. In accordo con i chirurghi, vista l'ottima funzione renale e respiratoria, si è deciso di tenere monitorato il rene ectopico senza intervenire chirurgicamente. Il caso di B. ci ricorda che l'anamnesi mantiene sempre un ruolo cruciale nella valutazione di un paziente, però è importante considerare non solo le diagnosi pregresse, ma anche e soprattutto il quadro clinico attuale, che spesso racchiude in se stesso diagnosi e terapia risolutiva!

Polimiosite pediatrica: la nostra esperienza e l'importanza di un monitoraggio precoce

F. Spiritigliozzi¹

¹*Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II, Napoli*

Presentiamo il caso di Luna, una bambina di 7 anni e 5 mesi, ricoverata per sospetta polimiosite dopo un episodio di mucosite, tosse e astenia, inizialmente trattato a domicilio con aerosol e antibiotici. Persistendo l'astenia e riscontrando un'iperCPKemia significativa, la paziente è stata ricoverata per ulteriori approfondimenti diagnostici. Durante la degenza, è stato osservato un marcato incremento degli enzimi muscolari (CK fino a 10.277 u/l, CK-MB 2450 ng/ml) e degli enzimi cardiaci, con troponina T fino a 5524 pg/mL. Le indagini metaboliche, infettivologiche, autoimmuni e genetiche sono risultate prevalentemente negative, ad eccezione di una lieve positività degli anticorpi anti PM-Scl100. L'elet-

tromiografia ha mostrato segni compatibili con neuropatia motoria assonale o polimiosite, mentre la biopsia muscolare ha rivelato un grave danno muscolare di natura infiammatoria, con necrosi delle fibre e un diffuso infiltrato infiammatorio. Il trattamento, a base di metilprednisolone e metotrexato, ha determinato un miglioramento clinico. Tuttavia, a circa un mese dal ricovero, si osservavano ancora segni di danno muscolare, con CK pari a 10.453 u/l, AST a 70 u/l (v.n. 0-34) e ALT a 155 u/l. Successivamente, la paziente ha manifestato episodi di tachicardia e dolore toracico associati a ipertensione, trattati con terapia antipertensiva. A circa un mese e mezzo dal ricovero, i valori di CK (386 u/l), AST (38 u/l) e ALT (83 u/l) risultavano in miglioramento, mentre gli esami cardiologici, inclusi ECG ed ecocardiogramma, erano nella norma. Durante il follow up, si è osservata una progressiva normalizzazione dei livelli di CK, AST e ALT, nonché dell'aldolasi, consentendo una riduzione graduale della terapia steroidea.

Il caso di Luna evidenzia come un'infezione virale, inizialmente trattata come mucosite, tosse e astenia, possa rappresentare un potenziale fattore scatenante¹ della polimiosite pediatrica e pur non essendo certa la causa, è possibile che l'infezione abbia contribuito^{2,3}. Questo sottolinea l'importanza di riconoscere tempestivamente i segni di una possibile evoluzione post-infettiva in malattie infiammatorie muscolari, con un monitoraggio attento degli enzimi muscolari e un trattamento flessibile in base alla risposta clinica.

Bibliografia

1. Manlhiot C, Liang L, Tran D, Bitnun A, et al. Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:526-9.
2. Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, Briani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Arienti S, Todesco S, Doria A. Polymyositis-dermatomyositis and infections. *Autoimmunity*. 2006 May;39(3):191-6. doi: 10.1080/08916930600622348. PMID: 16769652.
3. Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Shamiyeh E, Abbott K, Mendez EP, Dyer A, Curdy DM, Vogler L, Reed A, Cawkwell G, Zemel L, Sandborg C, Rivas-Chacon R, Hom C, Ilowite N, Gedalia A, Gitlin J, Borzy M. History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: re-sults from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Research Registry. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr 15;53(2):166-72. doi: 10.1002/art.21068. PMID: 15818654.

I've got you... under my skin!

I. Berti¹, A. Zago², S. Pastore¹

¹IRCCS Burlo Garofolo

²Università degli Studi di Trieste

Davide presenta sin dall'età di 4 anni una scarsa tolleranza all'esposizione al sole, accentuata negli ultimi anni, che si manifesta con insorgenza di parestesie

dolorose avvertite in particolare sul dorso delle mani (maggiormente sulla cute sovrastante il I raggio) e sulla superficie laterale e dorsale dei piedi. La sintomatologia si manifesta entro qualche ora dall'esposizione solare (nelle ore serali dopo una giornata di esposizione), persiste durante la notte per diverse ore e non trae beneficio dalla terapia con antistaminico.

Non sono mai state evidenziate manifestazioni cutanee. Gli episodi sarebbero più frequenti durante la stagione estiva, e si verificherebbero dopo un intervallo variabile tra i 3 ed i 10 giorni dall'inizio di un'esposizione continua alla luce solare: viene riferita una simile sintomatologia a carico della cute del mento, unica regione scoperta mentre il bambino praticava sci lo scorso inverno.

Nell'ultimo anno si sono verificati 4 episodi e recentemente Davide ha cominciato ad evitare l'esposizione alla luce solare. Gli esami ematochimici eseguiti nel sospetto di protoporfiria eritropoietica si oggettivano valori elevati di protoporfirina eritrocitaria ed un'elevazione degli indici di citolisi e colestasi epatica. La protoporfiria eritropoietica rappresenta la porfiria più comune in età pediatrica, e vede la sua etiopatogenesi nella via biosintetica dell'eme, ed in particolare nella mutazione dell'attività della ferrochelatasi, enzima dimerico situato nella membrana mitocondriale interna, che si occupa di inserire nell'anello della protoporfirina IX il ferro, provocando così un accumulo della protoporfirina IX, lipofila, fotosensibilizzante.

A livello cutaneo, si deposita nello strato lipidico provocando una manifestazione *non-blistering*, a differenza delle altre porfirie, in cui si accumulano sostanze idrofile, secondariamente ad un danno ossidativo locale quando "eccitate" dalla luce: la manifestazione cutanea si caratterizza per la presenza di parestesie dolorose o urenti, in assenza di reperti apprezzabili all'esame obiettivo, salvo esposizioni croniche che potrebbero provocare licheinificazione sul dorso delle mani, in particolare delle nocche, ecchimosi o petecchie al volto, lesioni a carico delle labbra. Il coinvolgimento epatico di malattia si caratterizza per un fenotipo epato-colestatico, che si manifesta nel 25% dei casi come elevazione degli enzimi di citolisi, nell'8% dei casi con calcolosi (e la relativa associazione con il dolore addominale), nell'1-5% dei casi con evoluzione in cirrosi ed insufficienza epatica. Un'ulteriore manifestazione è l'anemia microcitica ipocromica (con riduzione di transferrina e riserve marziali) che salvo importanti carenze non deve essere supplementata per evitare stimoli sull'eritrono.

Tra le strategie terapeutiche, oltre ad evitare l'esposizione solare e filtri solari, sono disponibili l'afamelanotide, un analogo dell'ormone stimolante gli alfa-melanociti (aumentando la produzione di melanina e riducendo lo stress ossidativo e la produzione di citochine), ed (in studio) il dersimelagon, che attiva selettivamente il recettore della melanocortina 1).

FANS e bolle rosse: intolleranza o allergia?

A. Fachin¹, M. Cognigni¹, I. Berti²

¹Università degli Studi di Trieste

²IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Ludovica, 14 anni, giunge presso il nostro ambulatorio di allergologia per “sospetta reazione allergica all’ibuprofene”, in quanto alcune settimane prima, a distanza di circa un’ora dall’assunzione di ibuprofene compresse 200 mg per controllare il dolore mestruale, ha presentato prurito oculare, associato alla comparsa di pomfi palpebrali; non vengono riportati sintomi gastrointestinali né respiratori concomitanti. La sintomatologia è regredita spontaneamente in circa 2-3 ore. Per la ricomparsa di dolore addominale, nel pomeriggio dello stesso giorno la ragazza ha assunto una seconda dose di ibuprofene (sempre 200 mg), con successiva comparsa di una reazione analoga, con le stesse tempistiche. La mamma racconta di essere quasi sicura che Ludovica avesse già assunto l’ibuprofene in passato (sia in forma di sciroppo che in compresse), senza problemi, anche se per una questione di compliance la ragazza ha sempre preferito assumere il paracetamolo; non avrebbe invece mai assunto altri Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS). In anamnesi si segnala che Ludovica è sensibilizzata contro gli acari della polvere, pur non presentando sintomi di rilievo. In visita abbiamo quindi eseguito un *prick-by-prick* con l’ibuprofene, risultato negativo. Tuttavia, dal momento che la negatività dei test epicutanei non permette di escludere con certezza la presenza di una sensibilizzazione IgE-mediata contro il farmaco in questione, è stato eseguito un test di provocazione orale (TPO) con ibuprofene 200 mg. Dopo circa un’ora dall’assunzione del farmaco, Ludovica ha presentato prurito agli occhi e lesioni pomfoidi palpebrali bilaterali. La sintomatologia è prontamente regredita dopo l’assunzione di cetirizina 10 mg e prednisone 50 mg per via orale. Il TPO ha quindi confermato un’ipersensibilità verso l’ibuprofene. L’ipersensibilità ai FANS è la più frequente forma di ipersensibilità ai farmaci, anche se si tratta di forme piuttosto rare in età pediatrica (con una prevalenza dello 0.3%, che aumenta fino al 5% in bambini asmatici); sebbene si presentino con una clinica spesso sovrapponibile (prevalentemente sintomi cutanei di tipo lieve-moderato), in base al meccanismo eziopatogenetico sottostante, riconosciamo due diverse tipologie:

- Reazioni da intolleranza ai FANS (di tipo non immunologico): rappresentano oltre il 70% dei casi e possono essere indotte dall’assunzione di FANS di classi diverse, in quanto il meccanismo che ne sta alla base non è di tipo allergico, bensì legato ad uno sbilanciamento tra la produzione di prostaglandine e quella di leucotrieni, con conseguente rilascio di mediatori delle mast-cellule e degli eosinofili

(comuni a quelli che mediano l'anafilassi allergica);

- Reazioni allergiche ai FANS (immunologiche, IgE-mediate): più rare (< 30%); si tratta di reazioni indotte solitamente da uno specifico FANS (o comunque da FANS appartenenti alla stessa classe), che va ad attivare una risposta IgE-mediata (reazione acuta, entro massimo 1-2 ore dall'assunzione) o una risposta dipendente dai linfociti T (reazioni tardive, a distanza di oltre 24-48 ore dall'assunzione del farmaco, molto meno frequenti).

Per discriminare se si tratti di un'allergia IgE-mediata (che, come detto, sarebbe farmacospecifica) o di un'intolleranza verso i FANS, diverse linee guida propongono di utilizzare come test diagnostico un secondo TPO, a distanza di almeno un mese, con aspirina (ASA), in quanto l'acido acetilsalicilico rappresenta la molecola verso cui i soggetti con intolleranza ai FANS sono più reattivi; questo sarà anche quello che faremo nelle prossime settimane nel caso di Ludovica. Nei soggetti con intolleranza, il TPO con ASA risulta sempre positivo, mentre nei soggetti allergici ci aspettiamo che il TPO con ASA risulti negativo (a meno che non sia proprio l'ASA lo specifico FANS in causa).

Un bambino allergico "vero" non potrà utilizzare la specifica molecola che gli ha causato la reazione, mentre potrà continuare ad assumere FANS diversi o di altre classi. Di fronte invece ad un bambino con un'intolleranza ai FANS (quindi su base non allergica), invece, il nostro atteggiamento sarà volto ad escludere tutti i FANS dalle sue terapie; tuttavia, farmaci con ridotta azione inibitoria su COX-1 (come il paracetamolo) sono generalmente ben tollerati.

Ricordiamo che una corretta diagnosi è importante per non etichettare per tutta la vita un bambino come "allergico ai farmaci", specie quando ci troviamo di fronte a molecole ampiamente utilizzate in età pediatrica (e non solo) come i FANS.

Bibliografia di riferimento

Blanca-López N, Haroun-Diaz E, Ruano FJ, Pérez-Alzate D, Somoza ML, Vázquez de la Torre Gaspar M, Rivas-Ruiz F, García-Martin E, Blanca M, Canto G. Acetyl Salicylic Acid Challenge in Children with Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Differentiates Between Cross-Intolerant and Selective Responders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jul-Aug;6(4):1226-1235. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.029.

Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013 Oct;68(10):1219-32. doi: 10.1111/all.12260.

Levantino L, Corrado C, Badina L, Lega S, Barbi E, Ipersensibilità ai FANS: intolleranza o allergia?

Medico e Bambino 2021;40(1):37-43. doi: <https://doi.org/10.53126/MEB40037>

Wöhrl S. NSAID hypersensitivity - recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int.* 2018;27(4):114-121. doi: 10.1007/s40629-018-0064-0.

Point of care ecografico e persistente soffio cardiaco in seconda giornata di vita che svela una malformazione epatica

B. De Grande¹, F. Casabona¹, S. Mangini², M. Malova²,
M. E. Derchi², B. Damasio², L. A. Ramenghi²

¹Università degli studi di Genova. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

²IRCCS Giannina Gaslini, Genova

Obiettivo dello studio: Descrivere come e perché da un soffio cardiaco si arrivi alla diagnosi di emangioma epatico.

Caso clinico: Nato a termine, da parto eutocico, tachipnea transitoria del neonato risolta dopo poche ore. In seconda giornata di vita, veniva rilevato un soffio cardiaco, definito “atipico” (spesso può esserci persistenza della pervietà del dotto arterioso) dal neonatologo che chiedeva consulenza del cardiologo pediatrico che definiva il soffio tricuspidalico rullante (2/6), con riscontro all’ecocardiografia di dotto chiuso ed insufficienza tricuspidalica e mitralica moderata. Si richiedeva a completamento diagnostico un’ecografia dell’addome, mostrante voluminosa formazione diffusa, ipervascolarizzata, del lobo epatico. La risonanza magnetica ne confermava la natura emangiomatosa (35x70x50mm).

La vascolarizzazione ad alto flusso dell’angioma, drenante nelle vene sovraepatiche, spiega l’iperafflusso cardiaco con la conseguente insufficienza valvolare ed il soffio all’auscultazione. Considerati i rischi emorragici di un esame biptico, risultava difficile la differenziazione tra forma congenita (picco proliferativo fetale) e infantile (evoluzione dopo la nascita). Dapprima si optava per una condotta *wait and see* con controllo clinico radiologico. A due mesi di vita, data la progressione della lesione all’ecografia, nell’ipotesi di forma infantile, si avviava trattamento con propranololo.

Conclusioni: La persistenza di segni di iperafflusso valvolare nonostante l’esclusione di una cardiopatia congenita e di segni di persistenza del circolo fetale all’ecocardiografia deve imporre ulteriori indagini. Un’ecografia addominale si giustifica in tali casi perché facilmente disvela, o esclude, una potenziale causa dell’iperafflusso. L’attenta valutazione clinica, una non sottovalutazione duplice, clinica di un soffio precoce, ecocardiografica di un’anomalia funzionale, garantiscono una diagnosi precoce evitando sia il possibile scompenso cardiocircolatorio acuto di un piccolo lattante, sia la tardiva diagnosi di emangioma epatico.

Una carenza... contagiosa

F. Acone¹, V. Gustuti¹

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Milano-Bicocca*

Un lattante di sette mesi viene condotto in pronto soccorso per episodi di vomito. Si presenta in scadenti condizioni generali, abbattuto, estremamente pallido e ipotonico.

Gli episodi di vomito sono comparsi dal terzo mese di vita ma sono incrementati nell'ultimo periodo. È in allattamento materno esclusivo dopo un tentativo di svezzamento fallito attorno al quinto mese. I genitori riferiscono arresto della crescita dai tre mesi e regressione psicomotoria nell'ultimo mese. In considerazione del quadro, viene subito prelevato per gli esami ematici. L'EGA venoso è in asse, glicemia e lattati sono nella norma. All'emocromo si riscontra un quadro di pancitopenia: Hb 6 g/dl, PLT 44.000/mmc, GB 5.300/mmc (L 96%, N 3%). Lo striscio di sangue periferico mostra anisopoichilocitosi marcata, senza evidenza di blasti. Gli indici di flogosi sono spenti. Rx torace, ECG ed ecografia addome sono nella norma.

La valutazione NPI evidenzia una importante ipotonia e ipotrofia con deficit del controllo del capo.

In considerazione della pancitopenia, si ricovera in Oncoematologia Pediatrica. Agli esami di controllo si riscontra ulteriore anemizzazione (Hb 4,2 g/dl, MCV 99 fl, reticolociti 44.300/mmc), piastrinopenia severa (PLT 14.000/mmc), aptoglobina consumata e test di Coombs negativo. Si trasfondono globuli rossi e piastrine.

Per escludere una leucosi acuta o una aplasia midollare, viene eseguito un aspirato midollare; il midollo è abbastanza ricco in cellule, presenta marcate note di diseritropoiesi, non blasti. La ricerca del parvovirus B19 in PCR risulta negativa permettendo di escludere una pancitopenia parainfettiva. Nel sospetto di una pancitopenia megaloblastica carenziale, vengono dosati i folati (19.2 ng/ml, vn 4-27), nella norma, e la vitamina B12 (100 pg/ml, vn 200-770), francamente deficitaria.

A fronte del valore di vitamina B12, viene richiesta una revisione dello SNE, confermato nella norma, e il dosaggio dell'omocisteina, che risulta estremamente elevata (152 umol/l, vn 0-12). Si procede quindi con il dosaggio degli amminoacidi plasmatici e urinari e degli acidi organici urinari. Solo dopo aver raccolto gli esami metabolici, viene avviata la terapia con idrossicobalamina 1000 µg/die IM e, per persistenza degli episodi di vomito con difficoltà all'alimentazione, viene avviata la nutrizione enterale con SNG.

Agli esami metabolici si riscontra: metionina ai limiti inferiori (6 $\mu\text{mol/l}$, vn 9-29), omocistina elevata (26 $\mu\text{mol/l}$, vn assente) e acido metilmalonico urinario molto elevato (1377 mM/M Creat.ur., vn 1-4).

In considerazione della clinica caratterizzata da arresto della crescita e dello sviluppo psicomotorio, ipotonia e difficoltà all'alimentazione e degli esami caratterizzati da pancitopenia con anemia macrocitica, vitamina B12 e metionina basse con omocisteina e acido metilmalonico elevato si sospetta un deficit su base carenziale di vitamina B12. Tuttavia, i valori così elevati di acido metilmalonico non permettono di escludere fino all'ultimo la possibilità una malattia metabolica, come i difetti del metabolismo della cobalamina.

Essendo alimentato unicamente con latte materno, si è ritenuto opportuno a questo punto studiare anche la madre. La madre segue una dieta onnivora e il suo emocromo risulta nella norma; tuttavia, si riscontra una importante carenza di vitamina B12 (100 pg/ml, vn 200-770). Nel sospetto di una gastrite atrofica, si dosano sul siero materno gli anticorpi anti-cellule parietali gastriche (APCA) che risultano positivi. Dopo solo una settimana di terapia con idrossicobalamina, si osserva normalizzazione degli esami metabolici: metionina 36 $\mu\text{mol/l}$, omocistina assente e acido metilmalonico 2,98 mM/M Creat. ur.

La carenza di vitamina B12 presente anche nella madre e il significativo miglioramento clinico e laboratoristico in una sola settimana di terapia portano a confermare la diagnosi di deficit carenziale di vitamina B12.

Durante il ricovero si riscontra una progressiva normalizzazione degli esami ematici e alle valutazioni NPI un progressivo miglioramento dell'interazione, della motricità spontanea e del controllo del capo. A completamento viene eseguita una RMN encefalo che risulta nella norma. Durante il ricovero si riscontra inoltre una regressione degli episodi di vomito e un buon recupero ponderale. Dopo tre settimane di ricovero, si dimette il paziente con programma di riabilitazione presso UONPIA territoriale e programma di follow up neurologico e metabolico.

Conclusioni: La carenza di vitamina B12 è una condizione poco comune in età pediatrica; deve però essere sempre sospettata e indagata in presenza di anemia macrocitica o anche pancitopenia associate a ipotonia, difficoltà all'alimentazione e scarso accrescimento, ritardo o regressione psicomotoria, irritabilità o altra sintomatologia neurologica. Oltre al dosaggio della vitamina B12, il riscontro di iperomocisteinemia può essere utile nella diagnosi. La diagnosi differenziale tra carenza di vitamina B12 e alcune malattie metaboliche, come i difetti del metabolismo della cobalamina, può essere complessa e non può essere esclusa fino all'ultimo. In questi casi, l'avvio tempestivo della terapia con idrossicobalamina è fondamentale e può essere salva vita; la terapia deve essere somministrata in urgenza subito dopo aver prelevato il paziente per gli esami metabolici.

Bibliografia di riferimento

Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci.* 2016 Jun 27;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027.

Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):149-60. doi: 10.1056/NEJMcp1113996. PMID: 23301732.

Quando la sinusite si complica: il caso del tumore di Pott

A. Ranieri¹, E. Bellini¹, L. Pierantoni², L. Andreozzi²,
A. Dondi², C. Campoli³, M. Zucchelli⁴, M. Lanari²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria - Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna*

²*Unità di Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso e Osservazione Breve Intensiva, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

³*Unità di Malattie Infettive, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

⁴*Neurochirurgia Pediatrica, Istituto delle scienze neurologiche, IRCCS Bellaria hospital, Bologna*

Caso clinico: Una ragazza di dodici anni senza patologie pregresse viene condotta presso il nostro Pronto Soccorso pediatrico per la comparsa di tumefazione frontale di 7 x 5 cm, calda e dolente, di consistenza elastica, improntabile, associata ad edema fluttuante. Riferite febbre e cefalea nei due giorni precedenti. L'esame obiettivo generale e neurologico sono nella norma; gli esami ematici mostrano leucocitosi neutrofila (globuli bianchi 19.000/mmc, neutrofilii 81%) e aumento della proteina C-reattiva (7,85 mg/dl).

Alla luce della valutazione clinico-laboratoristica, viene posto il sospetto di sinusite frontale complicata. Vengono eseguiti una radiografia del cranio e dei seni nasali e paranasali e una tomografia computerizzata (TC) dell'encefalo e del massiccio facciale.

La presenza di aria nei tessuti molli extracranici visibile radiograficamente e lo pneumocefalo riscontrato alla TC confermano il sospetto diagnostico. Viene quindi eseguito un drenaggio endoscopico del seno frontale, con raccolta del materiale purulento e coltura microbiologica. Previa esecuzione di emocolture, viene impostata una terapia antibiotica endovenosa empirica con Ceftriaxone e Clindamicina, seguita da miglioramento significativo della tumefazione, defervescenza e risoluzione del dolore. Gli esami ematici mostrano un graduale miglioramento fino a completa normalizzazione. Le colture rilevano la crescita di uno *Streptococcus intermedius* multisensibile su emocolture e sul materiale purulento. In ottava giornata di terapia, viene eseguita una RM encefalo di controllo, che mostra una riduzione della flogosi del seno frontale e, nonostante il miglioramento clinico-laboratoristico e l'assenza di segni o sintomi neuro-

logici, la comparsa di un ascesso epidurale frontale anteriore con compressione del lobo frontale. Viene quindi diagnosticato un tumore di Pott (PPT) e la paziente viene sottoposta a craniotomia urgente con drenaggio dell'ascesso e successiva terapia antibiotica con Linezolid e Cefepime. Dopo due settimane, la terapia antibiotica endovenosa viene sostituita con il Linezolid orale, continuato per altre tre settimane, per un totale di cinque. La RM encefalo di controllo a nove settimane ha mostrato una completa risoluzione dell'ascesso.

Discussione e conclusioni: Il PPT rappresenta una rara complicanza della sinusite frontale e consiste in un'osteomielite dell'osso frontale associata ad un ascesso subperiostale. La diagnosi differenziale comprende: tumori primitivi dell'osso, istiocitosi a cellule di Langerhans e traumi. Il PPT è un fattore di rischio per complicanze intracraniche come empiema subdurale e ascessi cerebrali. Una corretta e rapida diagnosi consente un trattamento efficace e precoce, che consente di ridurre la probabilità di complicanze severe. Il trattamento comprende l'antibioticoterapia ad ampio spettro per 4-8 settimane e il drenaggio chirurgico precoce.

Bibliografia di riferimento

Al Yaeesh I, AlOmairin A, Al Shakhs A, Almomen A, Almomen Z, AlBahr A, et al. The serious complications of frontal sinusitis, a case series and literature review. J Surg Case Rep 2020; rjaa474.

Keehn B, Killen Z, Jorgensen SA, Towbin AJ, Tobin R. Pott's puffy tumor. Appl Radiol 2018; 47: 30-2.

Bambini dell'isola dai mille contrasti

A. Stella¹

¹Università degli Studi di Palermo

Ndr: La parte introduttiva in corsivo è volta a inquadrare il contesto sociale, politico e umano. Alcuni dei nomi dei bimbi sono frutto di fantasia (sia per la mia breve memoria che per la difficoltà di pronuncia e comprensione). Le parti in corsivo all'interno della "narrazione" sono frutto di considerazioni personali. Il lavoro prodotto non mira ad essere prettamente scientifico quanto a sensibilizzare la popolazione di colleghi circa parti del mondo diverse dal nostro cui vivono bambini meno fortunati dei nostri.

Nosy Be "L'isola grande", situata a nord ovest della "grande terra", il Madagascar, è anche detta isola profumata per le immense distese di Ylang Ylang, fiore alla base di profumi di famose case di moda, la cui estrazione è in mano a un ricco imprenditore indiano che paga i suoi dipendenti malgasci circa 35 euro al mese. Un kg di Ylang Ylang raccolto viene, invece, pagato 500 ariary

pari a circa 10 centesimi di euro. Un sacco di riso di 60kg, alimento alla base della dieta malgascia, costa poco più di 40 euro. Si comprende, quindi, subito l'estrema povertà che affligge l'isola. L'isola dai mille contrasti, accanto ai più lussuosi resort gestiti da europei cui si recano nostri connazionali da turisti, si trovano capanne in paglia e legno, alcune in lamiera ed eternit, al cui interno vivono famiglie malgasce senza luce e/o acqua. I bambini giocano in mezzo alla terra, allo sterco degli zebù (la mucca malgascia) e ai cani randagi. La scuola pubblica è scadente, con professori che non si recano a lavoro e senza obbligo di frequenza. La sanità è privata, ogni visita medica ha un costo, non irrisorio per la popolazione che a malapena riesce a comprare il riso, e le medicine costano di più che in Italia. Sull'isola profumata non vi è neanche un pediatra. Le cure pediatriche non esistono, men che meno le neonatologiche. Tutto è in funzione del turismo e i diritti della popolazione vengono meno di fronte alle esigenze dei turisti. Non è inusuale vedere camminare sulla spiaggia uomini bianchi agé con ragazzine malgasce. I grossi business locali sono in mano ai vazah, "i bianchi", europei che lucrano sulla popolazione e gestiscono politicamente anche le missioni umanitarie chiedendo il pizzo, perché in altro modo non è definibile, ai medici che vanno sull'isola per visitare gratuitamente la popolazione più povera.

Enzuccia (Figura 1), 6 anni, peso e altezza inferiori al 1° centile (per i centili di riferimento WHO), pronuncia qualche fonema ma non si esprime correttamente. Spesso si ammala, principalmente per episodi di flogosi delle alte vie. Il viso è dismorfico: sopracciglia rade, epicanto, filtro nasale lungo e naso bulboso. Non presenta soffi cardiaci, né altro di obiettivabile alla visita. Verosimilmente potrebbe avere una sindrome genetica, ma non è possibile effettuare test genetici, per cui non si avrà mai una diagnosi, né il follow up multidisciplinare che meriterebbe. *Tutto sommato Enzuccia è fortunata, è ospite dell'orfanotrofio gestito dalle suore del sacro cuore, ha sempre qualcosa nel piatto ed è amata dalle sue compagne.*

Ciccio (Figura 2 e 3), appena 14 giorni di vita, "ad occhio" circa 1000gr, nato da TC a circa 28-30 settimane di EG per complicanze materne (non precisate). Non esistendo sull'isola profumata una TIN né termoculle dopo tre giorni viene dimesso a domicilio con la madre. Non presenta il riflesso di suzione per cui non riesce ad attaccarsi al seno e si alimenta, almeno così riferisce la madre, con 5-10ml di formula tipo 1 tre volte al giorno. È avvolto in otto strati di vestiti (*la sua termoculla*), appare distrofico, turgore ridotto ma con aspetto tranquillo, addome particolarmente meteorico, il resto dell'obiettività nulla da segnalare. Cosa fare? Non esistono TIN, né termoculle. L'unico modo per aiutarlo è quello di aiutare la famiglia, non si riesce a trovare un tiralatte o latte formula tipo 0, per cui si sostiene la famiglia economicamente.

Lucia (Figura 4 e 5), 7 mesi, giunge alla nostra osservazione in quanto la madre è preoccupata per i suoi piedi: bilateralmente, infatti, sono presenti 6 dita! La piccola è in perfetta salute, avrebbe dovuto fare alla nascita uno screening malformativo, ma non è stato eseguito. Si rassicura la madre che l'esadattilia è una problematica estetica e che non è essenziale l'operazione chirurgica. *La madre fa un grande sorriso rincuorata, di più per la salute della piccola o per il risparmio economico non indifferente?*



Figura 1. Enzuccia.



Figure 2 e 3. Ciccio.



Figura 4 e 5. Lucia.



Ali (Figura 6), 5 mesi, la mamma lo porta perché “sta sempre male”, il piccolo ha spesso la tosse e a volte si rifiuta di mangiare, salta la poppata, non si attacca bene al seno. All'esame obiettivo nulla di particolare, si infastidisce un po' per cui si mette a piangere, ed ecco che la diagnosi salta all'occhio: palatoschisi. *Onestamente non avrei mai pensato di mettere un dito in bocca al piccolo, come usualmente invece facciamo alla nascita, ma evidentemente questo piccolino una visita della bocca non l'ha mai ricevuta per cui nessuno si era mai accorto di questo difetto, magari la mamma sì, ma verosimilmente non lo riteneva tale. Inizialmente sconcertata su come dire alla mamma che si sarebbe dovuto ope-*

rare, vengo interrotta dall'arrivo di una collega neurologa italiana che passava di lì: si trovava sulla nave ospedale di una ONG ed era in cerca di casi pediatrici chirurgici in quanto a novembre sarebbero arrivati dall'Italia un chirurgo pediatrico e un chirurgo plastico per operare i bambini gratuitamente. Un grande sorriso si accende sul mio volto, il piccolo può essere operato gratuitamente!

Jennifer (Figura 7), 6 anni, nata in casa, come da prassi locale, a termine di gravidanza da parto eutocico, alla nascita distress respiratorio severo. Non raggiunte le normali tappe del neurosviluppo. La piccola è affetta verosimilmente da paralisi cerebrale infantile. *La madre ha sentito di medici italiani ed è venuta a chiedere una cura, spera in qualche modo nel miracolo. Arduo comunicarle che la diagnosi è permanente. Il suo volto alla notizia è indimenticabile. La maggior parte di questi bimbi viene purtroppo abbandonata per mancanza di cure e fondi per mantenerli. Con la collega infermiera ci guardiamo e in uno sguardo sappiamo cosa fare: finanziare tramite l'associazione con un'adozione a distanza la famiglia, forse è l'unico modo per consentirle di vivere a casa.*

Susanna (Figura 8, 9 e 10), 6 mesi, nata a termine di gravidanza con peso nascita riferito di circa 4000gr. Allattamento al seno, incremento ponderale e buona salute dalla nascita, dai 3 mesi la piccola rifiuta il seno. La famiglia è estremamente povera. Alla visita appare distrofica, peso di circa 5 kg, sulla cute sono presenti multipli elementi papulari pruriginosi, è ipotonica, l'addome è fortemente meteorico. La madre riferisce che quando ha il denaro sufficiente compra il latte formulato dandolo tre volte al giorno, in alternativa si alimenta con l'acqua (*e che acqua*). Verosimilmente la piccola presenta una parassitosi intestinale, ma l'albendazolo non è somministrabile al di sotto dell'anno, l'unica strategia adottabile è che la famiglia effettui la terapia. Per la piccola, oltre il sostegno economico, multivitaminico in gocce.

Christian (Figura 11), 10 anni, il grande di 4 figli a cui viene somministrato albendazolo, per perdita di peso, alvo dispeptico, addome meteorico e lesioni cutanee più o meno rappresentate. Christian, però, presenta delle lesioni cutanee destruenti agli arti inferiori che si presentano pruriginose e sono presenti da anni. La lesione cutanea a livello gluteo sembra una tinea corporis per il tipico orletto rialzato e biancastro. Disponendo esclusivamente di cotrimazolo crema, gentamicina crema, idrocortisone crema e altre pomate per la riepitelizzazione cutanea e avendo terminato, invece, gli antifungini orali e la permectrina, si applica un impasto con cotrimazolo e crema riepitelizzante. *Rimane il dubbio sull'effettiva diagnosi di questa patologia dermatologica.*

Jason (Figura 12), 9 mesi riferiti, abbandonato 15 giorni prima sul ciglio della strada e trovato da una ragazza che se ne sta prendendo cura (*tutto senza alcuna documentazione ufficiale, ma considerato che lì i bimbi non vengono registrati all'anagrafe non rappresenta un problema*). Alla visita appare agitato, distrofico, turgore fortemente ridotto. Non sta seduto. Peso inferiore al primo centile.

La nuova mamma lo sta allattando con la formula tre volte al giorno. Qualche consiglio su come avviare l'alimentazione complementare, *sebbene permangono dubbi sull'età effettiva del bambino.*

Samantha (Figura 13 e 14), 8 mesi, la mamma la porta per scarso accrescimento, non viene menzionata alcuna problematica dermatologica. Alla visita la cute è rivestita da una verosimile dermatite a squame dipinte, da malnutrizione? O è l'esito cicatriziale di una epidermiolisi bollosa? Il resto dell'obiettività è nella norma. Disponendo delle creme di cui sopra si applica sia gentamicina che crema riepitelizzante. Per bocca multivitaminico e sostegno economico per la famiglia. Bertolin (Figura 15), 7 anni. Dalla nascita riferita presenza di una tumefazione in sede inguinale che si sta ingrandendo. Alla visita presenza di ernia inguinale non riducibile con erniazione di omento e anse intestinali la cui peristalsi risulta apprezzabile alla palpazione e all'auscultazione. Non presenta dolore, la cute sovrastante è indenne. Viene dato il suo contatto alla collega neurologa di cui sopra per l'operazione chirurgica e si raccomanda di recarsi immediatamente in Pronto Soccorso in caso di segni e sintomi di incarceramento.

Lara (Figura 16), 3 anni, viene portata dalla mamma perché non parla. A prima vista si rende evidente che la piccola è affetta da trisomia 21. Non ha mai effettuato alcun follow up né ha ricevuto una diagnosi genetica. Tuttavia, la piccola è in buona salute, non presenta soffi cardiaci e l'obiettività è nella norma. *Comunicata la diagnosi, apprendendo che la piccola non "crescerà", la mamma appare abbattuta.*

Per concludere, Mira (Figura 17), 3 anni, la mamma la porta per tosse. Durante la visita nessun colpo di tosse, al torace murmure vescicolare normotrasmeso bilateralmente (*perlomeno nella normalità del posto dove un torace veramente pulito non è stato apprezzato*) l'addome è ben trattabile, il faringe roseo, turgore e peso adeguato. La diagnosi? Bambino felice. La terapia? Un gioco.

A Nosy Be un problema medico non è veramente un problema finché non compromette la vita. Ci si reca dal medico solo in casi estremi perché l'alternativa è digiunare per qualche giorno. L'assenza di cure pediatriche così come l'assenza di assistenza al parto è tragica. La vita lì è mera sopravvivenza. Cosa fare? Un progetto, inizialmente annuale, in cui a turni di due settimane/un mese pediatri e medici in formazione si rechino lì per fornire l'assistenza pediatrica di base a questi bambini, perché "il diritto alla salute di ogni bambino è inalienabile e non può dipendere dalla lingua parlata, dal colore della pelle, dalla religione, dalle tradizioni culturali o dallo stato giuridico".



Figura 6. Ali.



Figura 7. Jennifer.



Figure 8, 9 e 10. Susanna.



Figura 11. Christian.

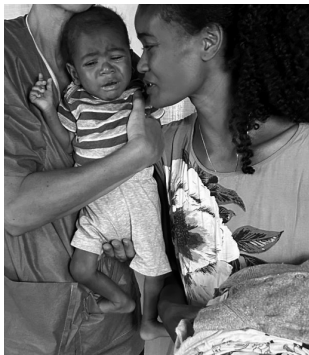


Figura 12. Jason.



Figura 13 e 14. Samantha.



Figura 15. Bertolin.



Figura 16. Lara.



Figura 17. Mira.

Trombocitopenia immune: quando le immunoglobuline non funzionano

A. Iannicelli¹, M. V. Vorini², G. Beneduce³,
G. Giagnuolo³, R. Parasole³, G. Menna³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Salerno

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Udine

³U.O.C. di Oncoematologica Pediatrica, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

Maschio, 9 anni, viene osservato per anemia macrocitica, leucocitosi neutrofila e piastrinopenia (Hb 10.9 g/dl, MCV 97.60 fl, reticolociti 44.400/mmc, PLT 88.000/mmc, GB 16.890/mmc di cui N 13.080/mmc), riscontrati ad un emocromo eseguito per la comparsa di ecchimosi spontanee. L'anamnesi non era contributiva (assenza di familiarità, nessuna infezione recente). L'esame obiettivo era sostanzialmente negativo, tranne le ecchimosi. Le indagini di primo livello sono risultate nella norma ed il paziente è stato avviato a follow up, durante il quale si è osservata persistenza di una piastrinopenia lieve moderata. Dopo dieci mesi di follow up il paziente ha presentato tosse, febbre ed epistassi. Le indagini eseguite hanno evidenziato peggioramento quel quadro ematologico di esordio (Hb 9.5 g/dl, MCV 95.2 fl, PLT 33.000/mmc, GB 34.280/mmc di cui N 32.220/mmc), aumento degli indici di flogosi e riscontro, alla radiografia del torace, di aree di opacità polmonare confluenti in areole maggiori, distribuite in sede basale retrocardiaca sinistra con profilo emidiaframmatico omolaterale velato.

Nel sospetto di trombocitopenia immune (ITP) in corso di polmonite di pre-

sunta origine batterica, è stata praticata infusione di immunoglobuline endovena al dosaggio di 0.8 g/kg, in associazione a antibiotico terapia empirica. Per mancata risposta alla terapia, peggioramento della conta piastrinica (PLT 20.000/mmc) e persistenza di epistassi, il paziente è stato sottoposto a trasfusione di piastrine.

Per la persistenza del quadro di anemia macrocitica, leucocitosi neutrofila e piastrinopenia, per il riscontro di splenomegalia, considerata la mancata risposta alla infusione di immunoglobuline endovena, è stato avviato iter diagnostico di II livello con aspirato midollare (con esame morfologico, citometrico e citogenetico) e biopsia ossea, che hanno mostrato un quadro fortemente suggestivo per sindrome mielodisplastica (MDS), confermato dal rilievo di monosomia del cromosoma 7. Ulteriori dati a supporto di tale diagnosi sono stati l'assenza di una causa secondaria di piastrinopenia, elevati livelli di vitamina B12 (> 4.000 pg/ml) con folati ai limiti bassi della norma, l'aumento di HbF (29.7%), una crescita ridotta dei progenitori emopoietici del sangue midollare e la presenza all'analisi mutazionale, eseguita mediante NGS, di una variante del gene GATA2, comunemente associata a sindrome Mielodisplastica.

Si è posta, pertanto, diagnosi di sindrome mielodisplasticapediatrica, c-MDS-LB NOS sec WHO 2022, in presenza di monosomia del cromosoma 7.

La trombocitopenia immune e la MDS sono due disturbi ematologici che condividono una eterogenea modalità di presentazione, con caratteristiche spesso sovrapponibili.

La ITP è una condizione acquisita immunomediata, caratterizzata da trombocitopenia isolata (conta piastrinica < 100.000/mmc), in assenza di altre patologie concomitanti¹. Questa rappresenta, in età pediatrica, il più frequente disturbo della serie piastrinica, con una incidenza di 5-10 casi su 100.000 bambini per anno². Tuttavia, la refrattarietà alle terapie della ITP mette in discussione la diagnosi ed impone ulteriori approfondimenti, soprattutto se la piastrinopenia si associa ad altre anomalie dell'esame emocromocitometrico quali anemia macrocitica e leucocitosi. A tal proposito, al fine di porre una corretta diagnosi ed evitare trattamenti inefficaci e potenziali effetti avversi, è necessario che in pazienti con trombocitopenia idiopatica isolata non ereditaria vengano escluse cause secondarie e che si effettui un'attenta valutazione morfologica sia su campioni di sangue periferico che midollare.

I pazienti con MDS che presentano trombocitopenia isolata (MDS-IT) costituiscono un sottogruppo scarsamente descritto e le esatte caratteristiche clinico ed ematologiche di tali pazienti non sono ancora state ben chiarite.

I dati presenti in letteratura, infatti, rivelano che una percentuale significativa di pazienti con MDS-IT viene erroneamente diagnosticata come affetta dalla

più comune ITP e gestita come tale, determinando ritardi diagnostici in una patologia con elevato rischio di evoluzione leucemica³.

Pertanto, la piastrinopenia cronica/refrattaria in età pediatrica richiede un approccio tempestivo ed approfondito al fine di individuare più rare cause di piastrinopenia in età pediatrica.

Bibliografia

1. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic pur-pura of adults and children: report from an international working group. Francesco Rodeghiero, Roberto Stasi, Terry Gernsheimer, Marc Michel, Drew Provan, Donald M Arnold, James B Bussel, Douglas B Cines, Beng H Chong, Nichola Cooper, Bertrand Godeau, Klaus Lechner, Maria Gabriella Mazzucconi, Robert McMillan, Miguel A Sanz, Paul Imbach, Victor Blanchette, Thomas Kühne, Marco Ruggeri, James N George. *Blood*.2009 Mar 12;113(11):2386-93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? Jenny M. Despotovic, Amanda B. Grimes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2018) 2018 (1): 405–411. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.405>.
3. The Challenge for a Correct Diagnosis of Refractory Thrombocytopenia: ITP or MDS with Isolated Thrombocytopenia? Aikaterini Kosmidou; Eleni Gavriilaki; Athanasios Tragiannidis. *Cancers* 2024, 16, 1462. <https://doi.org/10.3390/cancers16081462>.

... algia canaglia!

F. Arcuti^{1,2}, L. Cali^{1,2}, G. M. Ferrari², P. Corti²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca*

²*Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*

Una bambina di otto anni di razza caucasica giungeva a settembre 2024 presso il nostro Centro per dolori diffusi agli arti e al rachide, ricorrenti sin dai primi anni di vita e peggiorati in termini di frequenza ed intensità dall'età di sei anni. Riferiti controlli regolari con il Curante, accrescimento staturponderale nella norma, dieta varia e ricca. In anamnesi familiare si segnalano genitori non consanguinei di origini calabresi; padre noto portatore di tratto beta talassemico. Gli esami ematici eseguiti all'età di sette anni evidenziavano una lieve anemia fortemente microcitica (Hb 94 g/L, MCV 58 fL, GR 4,9x10¹²/L) in assenza di sideropenia, funzione epato-renale ed esame urine nella norma, screening per celiachia e tireopatie negativo, autoimmunità negativa. Viene riferito un ricovero per dolore addominale apparentemente risoltosi con terapia antalgica e antibiotica, interpretato come possibile appendicopatia. Vista la persistenza della sintomatologia dolorosa ricorrente, a dicembre 2023 eseguiva visita reumatologica con RX rachide (nella norma), visita cardiologica (nella norma) ed ecografia dell'addome che mostrava splenomegalia (diametro longitudinale 12 cm). A giugno 2024 gli esami ematici confermavano l'anemia microcitica (Hg 96 g/dl,

MCV 61 fL, GR 4,83x10¹²/L) con lieve rialzo della bilirubina totale (1,78 mg/dl) e indiretta e restanti indici di emolisi nei limiti di norma; veniva inoltre eseguita HPLC dell'emoglobina, con evidenza di HbA2 4,1%, HbF 10,7% e presenza della variante HbS al 70,1%; il test di falcizzazione risultava positivo. Presso il nostro Centro l'HPLC dell'emoglobina (HbS 70%, HbA2 3,6%, HbF 10,6%) unitamente all'analisi molecolare dei geni globinici confermava la diagnosi di microdrepanocitosi per eterozigosi composta dalla mutazione c.93-21G>A (IVS-I-110G>A, mutazione β+) e c.20A>T p.(Glu6Val), responsabile dell'emoglobina S. È stato impostato il work-up del caso ed avviata terapia orale con idrossiurea e supplementazione con folato e vitamina D. La madre è risultata portatrice di emoglobina S; sono in corso le analisi sui fratelli.

Questo caso induce diverse considerazioni:

- Il genotipo S/β+ rende ragione del fenotipo relativamente mild presentato dalla bambina (non storia di crisi vaso-occlusive maggiori, *acute chest-syndrome*, infezioni gravi etc.).
- La diagnostica differenziale dei dolori ricorrenti deve includere l'HPLC o l'elettroforesi capillare dell'emoglobina, tanto più in caso di familiarità per emoglobinopatia e/o presenza di splenomegalia o altri segni di emolisi cronica.
- Lo studio ematochimico (emocromo, assetto del ferro, HPLC o elettroforesi capillare dell'emoglobina) del partner di un portatore sano di emoglobinopatia è mandatorio (purtroppo non pratica clinica quotidiana) per stabilire il rischio riproduttivo della coppia genitoriale,
- Stante l'epidemiologia e la distribuzione geografica della malattia drepanocitica, la diagnosi nei soggetti di etnia caucasica potrebbe essere misconosciuta o ritardata di anni.

Quando clinicamente non convince... torna indietro! Un caso di HLH secondaria

A. Bratta¹, L. Arcuri^{1,2}, C. Micalizzi²

¹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Genova, Italia

²UOC Ematologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

La linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) è una condizione rara, ma potenzialmente letale, che deve essere precocemente riconosciuta per evitare complicanze a lungo termine. Deriva da una persistente attivazione e da una intensa proliferazione dei linfociti T citotossici e delle cellule Natural Killer, con produzione di grandi quantità di citochine che portano alla attivazione degli istiociti (macrofagi e cellule dendritiche), che a loro volta causano la formazione di infiltrati

tissutali e iperproduzione di citochine proinfiammatorie.

Le HLH possono essere distinte in primitive (su base genetica) o secondarie a infezioni (tra le più comuni ricordiamo EBV, varicella, *Leishmania*) o a farmaci. Nel caso in cui il quadro sia secondario a patologie reumatologiche, si parla di sindrome da attivazione macrofagica (MAS). La diagnosi si basa sui criteri dell'*Histiocyte Society* del 2004: si può parlare di HLH in presenza di genetica patologica o nel caso in cui siano presenti almeno 5 delle seguenti condizioni: febbre, splenomegalia, citopenia di almeno due linee cellulari (emoglobina < 9 g/dl (nei neonati: < 10 g/dl); - piastrine < 100.000/ml; - neutrofili < 1000/ml) ipertrigliceridemia e/o ipofibrinogenemia (trigliceridi a digiuno \geq 265 mg/dl; - fibrinogeno \leq 1,5 g/dl), emofagocitosi nel midollo osseo o nella milza o nei linfonodi, bassa o assente attività delle cellule NK, ferritina \geq 500 ug/l, CD25 solubile (sIL2Rx) \geq 2400 U/l.

Presentiamo un caso aneddotico giunto alla nostra attenzione circa un anno fa. Il nostro paziente, un lattante di 5 mesi, veniva ricoverato presso altro presidio ospedaliero, per sindrome iperinfiammatoria in corso di definizione diagnostica. con febbre persistente da circa 10 giorni non responsiva a terapia antibiotica, innalzamento degli indici di flogosi (PCR 22.8 mg/dl, ferritina 1009 ng/ml) e splenomegalia. Dopo aver escluso possibili cause di HLH secondaria a processi infettivi (sierologie virali negative, ricerca di *Leishmania* su sangue midollare negativa) e aver escluso presenza di cloni neoplastici alla valutazione midollare, veniva avviata terapia steroidea per os. Per scadimento delle condizioni cliniche generali e persistenza di esami ematochimici compatibili con il perdurare di processi autoinfiammatori, il piccolo Nicola veniva trasferito presso il nostro Presidio Ospedaliero per sospetta HLH verosimilmente su base genetica. in considerazione dell'età del bimbo, della gravità e della resistenza alla terapia steroidea di prima linea.

All'ingresso in reparto, previa ripetizione di puntato midollare, si procedeva a potenziamento della terapia immunosoppressiva e antinfiammatoria; inoltre, per la gravità del quadro si procedeva all'esecuzione di indagini genetiche urgenti, che consentivano di escludere mutazioni di geni associati alla HLH familiare o a disimmunità. Si escludevano nuovamente tutte le cause secondarie di HLH. Dal punto di vista terapeutico, si associava alla terapia con desametasone inizialmente anakinra e ciclosporina (sospesa per tossicità neurologica) e successivamente etoposide. Per la persistenza e per l'ingravescenza dell'infiammazione, si procedeva alla somministrazione di Emapalumab, anticorpo monoclonale anti-interferon-gamma indicato in pazienti con HLH ricorrente progressiva o refrattaria ad altri trattamenti. Nonostante tale terapia, si assisteva ad un progressivo peggioramento del quadro clinico, suggestivo di immunodeficit primitivo anche in assenza di una documentata mutazione genetica specifica. Si riteneva quindi il paziente potenzialmente candidabile a trapianto allogenico

urgente di cellule staminali ematopoietiche. Cautelativamente, si procedeva all'attuazione di una nuova valutazione midollare (terza in totale), su cui si metteva in evidenza in morfologia la presenza inequivocabile di numerosi elementi parassitari compatibili con la diagnosi di Leishmaniosi, diagnosi che veniva confermata anche in sierologica e in biologia molecolare. Il trattamento specifico delle Leishmaniosi viscerali con amfotericina B liposomiale e il contestuale graduale scalo della terapia immunosoppressiva consentivano il miglioramento graduale delle condizioni cliniche generali e degli indici infiammatori; al fine di una completa normalizzazione della citopenia si rendeva necessaria l'associazione con fattori di crescita (GCSF/EPO).

Dopo un anno dall'evento, Nicola è in ottime condizioni cliniche generali, ha 16 mesi e, finalmente, presenta emocromo nella norma, ma persiste una modesta splenomegalia e un lieve incremento delle transaminasi.

L'interpretazione della patologia di Nicola ha certamente rappresentato una sfida. L'esperienza del nostro centro nell'ambito della HLH ha consentito di rivalutare in modo critico il percorso diagnostico, alla luce di una clinica poco compatibile con una forma primitiva vista la risposta transitoria e insufficiente al trattamento immunosoppressivo; si è quindi potuto giungere alla diagnosi definitiva di parassitosi. L'errore diagnostico e l'attuazione del trapianto di cellule staminali emopoietiche avrebbe posto a rischio di vita il piccolo paziente.

Bibliografia di riferimento

- Henter JJ, Horne A., Aricò M et al. HLH-2004: Diagnostic Guidelines for Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blod Cancer* 2007; 48(2):124-31.
 Jenkins MR, Griffiths GM. The synapse and cytolytic machinery of cytotoxic T cells, *Curr Opin Immunol* 2010; 22:308-13.
 Perez N Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F et al. Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome. *J Pediatr* 1984;104:569-73.
 Reumatologia per il Pediatra - Seconda Edizione, Medico e Bambino.

Una linea sottile: importanza della diagnosi differenziale tra Kawasaki/MIS-C

B. Breglia¹, V. Santarpia², E. Coppola³, G. Ponte³, C. Mosca³,
 N. Tartaglione³, E. Sorrentino³, E. Acampora³, R. Cinelli³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Degli Studi di Salerno

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Degli Studi di Napoli Federico II

³UOC Pediatria, OORR Area Stabiese, ASL Napoli 3sud, Castellammare di Stabia (NA)

Introduzione: Esiste una differenza sottile tra la malattia di Kawasaki e la *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C), malattie da iperinfiammazione sistemica che nel primo caso conduce ad una vasculite da causa ignota,

nel secondo ad un coinvolgimento multiorgano conseguente ad una infezione da SARS-CoV2. Entrambe presentano febbre persistente associata a linfoadenopatia laterocervicale, congiuntivite non essudativa, alterazioni della mucosa orale, alterazioni delle estremità (edema/iperemia di mani e piedi), rash cutaneo. Ambedue sono note per le complicanze cardiologiche: aneurismi coronarici nella MK, disfunzione ventricolare nella MIS-C. La terapia in entrambe le condizioni prevede immunoglobuline endovena (IgEv), acido acetilsalicilico (ASA) e steroidi sistemici. La MIS-C si differenzia per età media d'esordio più avanzata, maggiore gravità *ab initio* e coinvolgimento multiorgano (cardiologico, respiratorio, gastrointestinale, neurologico, ematologico).

Caso clinico: GN, 2 anni, giungeva in PS per febbre da 5 giorni associata ad edema palpebrale, iperemia congiuntivale non essudativa, iperemia faringea, linfoadenopatia laterocervicale e rash cutaneo. Agli esami ematici aumento degli indici di flogosi e leucocitosi neutrofila per cui iniziava terapia con ceftriaxone. Per persistenza di febbre in 7° giornata ed essendo soddisfatti i criteri clinici e laboratoristici di sindrome di Kawasaki (aumento indici di flogosi e ferritina, anemia, ipoalbuminemia, piuria sterile), praticava infusione di IgEv ed iniziava terapia con ASA, con successiva apiressia e graduale miglioramento delle condizioni cliniche. All'ecocardio evidenza di iperreflettenza ed aumento del diametro coronarico (3.5 mm bilateralmente). Ai controlli successivi presentava lieve aumento della troponina; giungeva risposta film-array respiratorio con positività per SARS-CoV2. Pertanto, considerate le manifestazioni Kawasaki-like, l'aumento della troponina ed il riscontro di SARS-CoV2, si poneva diagnosi di MIS-C.

Conclusioni: In letteratura sono stati riportati numerosi casi di MIS-C con caratteristiche analoghe alla malattia di Kawasaki. Pur condividendo l'approccio terapeutico, emergono però differenze nella tipologia e gestione delle complicanze. Basandoci su questa esperienza ribadiamo pertanto la necessità di una adeguata diagnosi differenziale al fine di garantire un ottimale follow up del paziente.

Quando cuore e cervello sono connessi: un caso clinico di ictus ischemico secondario a mixoma atriale sinistro

B. Bucciarelli¹, E. Spina¹, D. Cappelletti², F. Bianco³, V. Bucciarelli³, E. Merlino³, M. Fornaro², M. E. Lionetti⁴, S. Filippelli³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona

²Unità di Neonatologia e Pediatria, Ospedale Generale Provinciale di Macerata

³Cardiologia e Cardiocirurgia Pediatrica e Congenita, AOU delle Marche – "Ospedali Riuniti di Ancona"

⁴Dipartimento di Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Caso clinico: Arbesa, ragazza di 17 anni apparentemente in buona salute, esegue un accesso in Pronto Soccorso presso altro Presidio Ospedaliero a seguito di un

episodio lipotimico con obnubilamento del visus e vertigini oggettive; questo era avvenuto durante esercizio fisico a bassa intensità (camminata) mentre si recava a scuola. All'ingresso, la ragazza lamenta astenia, nausea e vertigini oggettive. I parametri vitali e l'obiettività risultano nella norma. Stessa cosa per gli esami ematici, ad eccezione di valori di emoglobina (11,6 gr/dl). Sotto il profilo cardiovascolare gli indici di miocardiocitonecrosi sono negativi, così come il BNP; all'ECG, invece, si documenta solo un lieve ritardo di conduzione destra. Per la persistenza della suddetta sintomatologia, la paziente viene ricoverata presso il reparto di Pediatria.

A 12 ore circa di ospedalizzazione, la giovane paziente riferisce la comparsa di dolore gravativo alla nuca, esacerbato dai movimenti di lateralizzazione del capo, vertigini soggettive e marcia incerta con test di Romberg positivo. Una volta escluse cause di pertinenza oculistica ed otorinolaringoiatrica, si esegue la risonanza magnetica (RM) encefalo nel sospetto di ictus. L'esame conferma il sospetto, rilevando aree iperintense alle sequenze T2-FLAIR, compatibili con lesioni ischemiche subacute nella porzione mesiale posteriore dell'emisfero cerebellare sinistro e nella porzione inferiore del verme cerebellare (Figura 1).

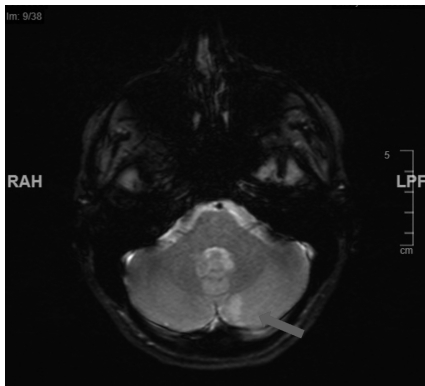


Figura 1. La scansione in T2-FLAIR mostra aree iperintense a livello della porzione mesiale posteriore dell'emisfero cerebellare sinistro e nella porzione inferiore del verme cerebellare, compatibili con lesioni ischemiche in fase subacuta.

Vengono inoltre segnalate millimetriche ipointensità nella sostanza bianca sottocorticale dei lobi frontali, come da pregresse lesioni ischemiche. Si avvia dunque terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico 5 mg/kg/die.

Dopo aver escluso le cause più frequenti di stroke cerebrale (negativi screening trombofilico e reumatologico, ecocolor-Doppler dei vasi epiaortici ed Holter ECG) viene eseguito un ecocolorDoppler cardiaco con il riscontro di una massa endocavitaria adesa alla fossa ovale in sede atriale sinistra. La paziente viene dunque centralizzata presso il Nostro Centro di Cardiochirurgia e Cardio-

logia Pediatrica e Congenita dell'Ospedale Torrette di Ancona per il successivo iter diagnostico terapeutico. All'ingresso, l'obiettività neurologica si è normalizzata ed è scomparsa la sintomatologia precedentemente descritta. All'ecocardiogramma si conferma la presenza di una massa in atrio sinistro di circa 10x12 mm, adesa al setto interatriale, adiacente la fossa ovale, con concomitante forame ovale pervio; l'aspetto disomogeneo, isoecogeno ma tondeggiante la pongono in diagnosi differenziale di trombosi o mixoma atriale.

L'impiego del mezzo di contrasto ecocardiografico *SonoVue* (Bracco s.p.a., Ita-

lia) permette infine di escludere la trombosi intratriale (Figura 2).

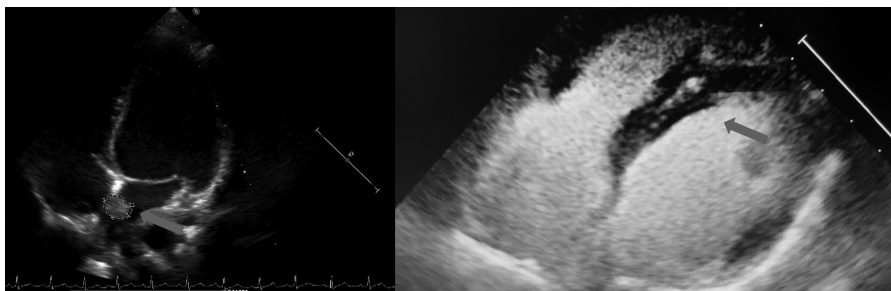


Figura 2. A sinistra, l'immagine ecocardiografica in scansione apicale quattro camere mostra una massa rotondeggiante in atrio sinistro di circa 10 x 12 mm, adesa al setto interatriale, adiacente la fossa ovale, dov'è stata documentata la presenza concomitante di un forame ovale pervio; l'aspetto è disomogeneo, isoecogeno e tondeggiante. A destra, dopo somministrazione di mezzo di contrasto ecocardiografico sonicated SonoVue (Bracco s.p.a., Italia), la massa scompare escludendo così la possibilità che si tratti di un trombo.

Pertanto, la paziente viene sottoposta ad intervento di exeresi cardiocirurgica mininvasiva della massa per via minitoracotomica, tramite approccio ascellare destro (Figura 3). Data la giovane età, si è preferito utilizzare questa tecnica, che riduce notevolmente i rischi di sanguinamento; inoltre, evitando l'apertura del torace si riduce il dolore postoperatorio e si rende più rapida la ripresa delle normali funzioni respiratorie, con un notevole beneficio estetico (ferita ascellare anziché sternale). La valutazione del reperto anatomico intraoperatorio conferma il sospetto di mixoma e la ragazza è dimessa in sesta giornata post operatoria in buone condizioni generali dopo un regolare decorso post intervento privo di complicanze.



Figura 3. A sinistra l'approccio cardiocirurgico in minitoracotomia ascellare destra della lunghezza di 6 cm. A destra, il reperto anatomico intraoperatorio con conferma di mixoma all'istologia successiva.

Discussione: L'ictus ischemico ha un'incidenza di 1-2/100.000 bambini per anno¹. Le cause cardiologiche (cardiopatie congenite, cardiomiopatie, endocarditi, aritmie, tumori cardiaci) hanno un'incidenza del 25-30%. Nello specifico,

il 20-45% dei pazienti con mixoma cardiaco presenta un episodio sintomatico di embolia, la metà dei quali si localizza a livello cerebrale². Il mixoma cardiaco è un tumore benigno, il terzo più frequente nella popolazione pediatrica dopo i rhabdomiomi, fibromi e teratomi³. Può essere asintomatico, manifestarsi con segni aspecifici (rialzo termico, perdita di peso, anemia), oppure con segni più prettamente cardiologici (sincope, dispnea, trombosi, fino ad aritmie e scompenso cardiaco)⁴. All'ecocolorDopplergrafia cardiaca, esame di primo livello nell'iter diagnostico, il mixoma appare disomogeneo, mobile, peduncolato, con contorni irregolari. La sede tipica è l'atrio sinistro, a livello del setto interatriale in prossimità di un forame ovale pervio. L'impiego del mezzo di contrasto durante l'ecocardiografia aiuta nella diagnosi differenziale tra trombo (non vascolarizzato) e massa tumorale (scarsamente vascolarizzata se di natura benigna, riccamente vascolarizzata quando maligna). Dopo somministrazione di mezzo di contrasto ecocardiografico per via endovenosa, il mixoma scompare per effetto della vascolarizzazione al suo interno, mentre il trombo, non vascolarizzato, rimane anecogeno e con un vistoso cono d'ombra posteriore. RM e TC cardiache sono indicate a completamento diagnostico per meglio definire le caratteristiche, la localizzazione e la natura della massa stessa^{3,5}. L'analisi anatomopatologica del reperto operatorio rappresenta comunque, ed in ogni caso, il gold standard per la diagnosi di certezza. Il trattamento consiste nell'asportazione chirurgica del mixoma, con resezione del tessuto circostante per ridurre il rischio di recidiva e di ulteriori episodi tromboembolici³.

Conclusioni: Durante l'iter diagnostico dell'ictus ischemico nel paziente pediatrico, in cui gli esami di primo livello (esami strumentali cerebrali, screening coagulativo, infettivo e reumatologico) non hanno permesso di individuare una causa primaria, non dimentichiamoci di ricercare cause tromboemboliche di natura cardiaca. Il mixoma atriale può essere una causa, seppure rara, di ictus ischemico in età pediatrica, che va esclusa anche in caso di obiettività clinica negativa e sintomi aspecifici, di un ECG non francamente patologico o di markers cardiaci negativi.

Bibliografia

1. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):e51-e96. doi: 10.1161/STR.000000000000183. PMID: 30686119.
2. Fuchs J, Leszczyszyn D, Mathew D. Cardiac myxoma causing acute ischemic stroke in a pediatric patient and a review of literature. *Pediatr Neurol*. 2014 May;50(5):525-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.011. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24731846.
3. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, et al. Cardiac Tumors: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020 Jun 16;2(2):293-311. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.009. PMID: 34396236; PMCID: PMC8352246.

4. Sheng C, Yang C, Cheng Y, Li YM. Current status of diagnosis and treatment of primary benign cardiac tumors in children. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Oct 21;9:947716. doi: 10.3389/fcvm.2022.947716. PMID: 36337871; PMCID: PMC9635942.

5. Bianco F, Bucciarelli V, Todiere G, et al. Tumori cardiaci: il ruolo della risonanza magnetica. *G Ital Cardiol* 2017;18(4):286-294. doi 10.1714/2683.2747.

Encefaliti a confronto

S. Buffon^{1,2}, S. Bloise¹, P. Ricciardelli¹, M. Failla^{1,2},
A. Troisi¹, C. Radice¹, P. Cenni³, F. Marchetti^{1,4}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna

³SSD di Neuroradiologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Introduzione: Presentiamo quattro casi clinici di encefalite mettendo a confronto le forme post-infettive e autoimmuni, sottolineando alcuni elementi caratterizzanti la possibile diagnosi che ha implicazioni rilevanti nella gestione terapeutica.

Casi clinici:

1. Encefalite post varicella (VZV)

Bambino di 6 anni con vomito, instabilità della marcia, alterazione dell'equilibrio e cefalea. Due settimane prima presenza di un rash suggestivo per varicella. Non vaccinato. Ucraino, viveva in un campo profughi in Polonia. Esami di laboratorio nella norma. TC encefalo negativa. All'EEG segni di sofferenza diffusa. Alla RM encefalo presenza di lesione a livello del bulbo encefalico. Liquor nella norma, negatività per batteri e virus al micro-Array. IgG positive e IgM debolmente positive su siero per VZV. Auto anticorpi per encefaliti autoimmuni negativi su sangue e liquor. È stata posta diagnosi di encefalite a localizzazione bulbare post infezione da varicella. È stata avviata terapia con Acyclovir ev, IVIG e desametasone ev. Risoluzione rapida e completa della sintomatologia. Negatività della RMN di controllo a 3 mesi.

2. MERS (*Mild Encefalitis With A Reversible Splenic Lesion*)

Bambino di 3 anni con episodi convulsivi generalizzati, febbricola, rinite, irritabilità, eloquio confuso, atassia. Esami di laboratorio con lieve leucocitosi neutrofila, indici di flogosi. TC encefalo negativa. All'EEG "attività di fondo continua poliritmica caratterizzata da frequenti scoppi di ampie onde lente bifasiche frontali bilaterali, ipersincrone (FIRDA)". Alla RM encefalo presenza di lesione nello splenio del corpo calloso. Liquor nella norma, negatività per batteri e virus al micro-Array. Esami infettivologici con positività sulle feci per Astrovirus. Auto anticorpi per encefaliti autoimmuni negativi su sangue e liquor.

È stata posta diagnosi di MERS, encefalite para o post infettiva. È stata avviata terapia antiepilettica con levetiracetam e immunomodulante con IVIG e con 3

boli di metilprednisolone. Risoluzione graduale della sintomatologia. Negatività della RMN di controllo a 3 mesi.

3. ADEM da MOGAD

Bambino di 5 anni con sonnolenza, astenia, ridotta alimentazione e irritabilità, eloquio ridotto e non fluente. Esami di laboratorio nella norma. All'EEG "ampie onde lente sincrone e simmetriche banda theta-delta sulle regioni frontocentrali che assumono talvolta l'aspetto di *delta brush*". Alla RM encefalo presenza di multiple aree di alterato segnale a carico di entrambi gli emisferi cerebrali, disseminate. Liquor nella norma, negatività per batteri e virus al micro-Array. Esami infettivologici negativi. Auto anticorpi per anti NMDAR e anti AQP4 negativi su sangue e liquor, anti MOG positivi su sangue. È stata posta diagnosi di ADEM (encefalomielite acuta disseminata) e avviata terapia con IVIG e con boli di metilprednisolone e successivamente prednisone per via orale. Risoluzione completa della sintomatologia. Negatività della RMN di controllo a 3 mesi.

4. Encefalite da anticorpi anti NMDAR

Bambino di 5 anni con crisi convulsive generalizzate con uno stato di male elettrico prolungato e progressiva compromissione della forza, del linguaggio, comparsa di marcia atassica e disartria. Esami di laboratorio nella norma. TC encefalo negativa, liquor nella norma, negatività per batteri e virus al micro-Array. All'EEG "attività lenta delta sulle derivazioni fronto-parietali sinistro subcontinua con scoppi di attività delta di ampio voltaggio, aspetto a *delta brush*". RM encefalo nella norma. Esami infettivologici su sangue negativi. Autoanticorpi contro NMDAR positivi su sangue e liquor.

È stata posta diagnosi di encefalite autoimmune da anticorpi anti NMDAR. È stata avviata terapia antiepilettica con Levetiracetam e terapia con IVIG e con boli di metilprednisolone e successivamente prednisone orale. Risoluzione lenta ma completa della sintomatologia.

Discussione: L'encefalite può essere post infettiva o autoimmune. Tra le encefaliti post infettive quella virale ha un'incidenza di 16:100000. L'encefalite autoimmune presenta spesso un trigger infettivo e ha un'incidenza di 11.6:100000 e l'ADEM e l'encefalite anti NMDAR sono le più comuni.

Dal punto di vista clinico i quadri post infettivi presentano dei prodromi di infezione, che possono però essere comuni anche nelle forme autoimmuni in quanto l'infezione rappresenta un possibile trigger per l'auto immunità. Le forme autoimmuni possono avere sintomi più caratteristici di confusione mentale, perdita della memoria a breve termine e sintomi psichiatrici, in particolare nella forma da anticorpi anti-NMDAR è caratteristica la disartria e le alterazioni della deambulazione. La sintomatologia è comunque estremamente variabile e non dirimente. All'esame chimico fisico del liquor le culture e il microArray sono utili per identificare l'agente causativo nelle forme infettive e per la ricerca degli autoanticorpi nel sospetto di encefalite autoimmune.

La RM può evidenziare alterazioni caratteristiche di alcuni quadri come lesioni demielinizzanti diffuse nell'ADEM, lesioni più cerebellari nell'encefalite da VZV. Spesso può però risultare normale o presentare quadri che non sono dirimenti per l'eziologia.

L'EEG è fondamentale nella valutazione del paziente con encefalite e risulta alterato nell'80% dei casi. Alcune forme di encefalite presentano dei pattern caratteristici come le onde *delta brush* dell'encefalite anti NMDAR o i PLEDS (*Periodic Lateralising Epileptiform Discharges*) nell'encefalite da herpes virus. Dal punto di vista terapeutico le forme autoimmuni richiedono una terapia immunomodulante a lungo termine. Nelle forme infettive virali invece risulta necessario in primis trattare se possibile l'agente patogeno, in particolare con acyclovir nei casi di infezione da herpes virus compresa la varicella. È noto che l'infezione comporta un'attivazione incontrollata del sistema immunitario con rilascio di mediatori dell'infiammazione e per questo motivo, anche in questo contesto, la terapia immunomodulante potrebbe trovare un suo utilizzo su cui però non c'è un parere unanime e andrebbe decisa caso per caso. La risoluzione del quadro clinico avviene più rapidamente nelle forme post infettive. Quelle autoimmuni richiedono un attento follow up in quanto possono avere delle recidive. Nelle forme da anticorpi anti NMDAR va esclusa una forma paraneoplastica (in particolare il carcinoma dell'ovaio).

Conclusioni: La diagnosi differenziale tra le forme infettive e autoimmuni deve essere guidata da elementi clinici, elettroencefalografici e di neuroimaging a volte caratteristici, ricordando però che i singoli elementi possono essere solo suggestivi di alcune forme di encefalite. La ricerca di agenti infettivi e la ricerca degli autoanticorpi, qualora risultasse positiva, ci permette di confermare il sospetto diagnostico.

Bibliografia di riferimento

Dal Bo S, Ruscelli M, Cenni P, Piscaglia MG, D'Eliseo D, Marchetti F. Disordini demielinizzanti nel bambino e nell'adolescente: ADEM, neurite ottica e MOGAD. *Medico e Bambino* 2023;42(4):231-236.

Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166-177.

Hakami MA, Khan FR, Abdulaziz O, et al. Varicella-zoster virus-related neurological complications: From infection to immunomodulatory therapies. *Rev Med Virol*. 2024;34(4): e2554.

Kennedy PGE. Viral encephalitis: Causes, differential diagnosis, and management. *Neurol Pract* 2004;75.

Van Steenhoven RW, de Vries JM, Bruijstens AL, et al. Mimics of Autoimmune Encephalitis: Validation of the 2016 Clinical Autoimmune Encephalitis Criteria. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 ;10(6):e200148.

Vova JA, Howarth RA. Evaluation, Treatment, and Outcomes of Viral and Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2023;70(3):429-444.

Se l'anca fa male troppo spesso... pensa all'ascesso!

C. Caridi¹, S. M. Orsi¹, M. Burrone¹, A. Consolaro¹

¹DINOGMI (Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili), Università di Genova

Una bambina di 11 anni accedeva in Pronto Soccorso per coxalgia persistente. Il dolore, comparso circa due mesi prima, era localizzato all'anca destra con irradiazione all'arto omolaterale fino alla tibia, era prevalentemente serale/notturno e responsivo ai FANS. Non veniva riferita altra sintomatologia associata, in particolare nessun sintomo sistemico. In anamnesi, negata storia di traumi. Per questo motivo, su indicazione ortopedica, era stata effettuata una RMN del bacino con riscontro di segni di infiammazione a carico dell'articolazione coxofemorale destra e segni di edema osseo a livello del collo femorale omolaterale con reazione periostale seppur in assenza di lesioni focali. La bambina veniva quindi inviata in PS. All'esame obiettivo articolare riscontro di dolore e lieve limitazione alla mobilizzazione dell'articolazione coxofemorale destra. Nessun segno di flogosi locale. Indenni i restanti distretti articolari.

Gli esami ematochimici non risultavano contributivi con emocromo, funzionalità epato renale e CPK nella norma, PCR, VES, PCT e tampone SBEGA negativi. Veniva quindi effettuata una radiografia dell'anca che anche in questo caso non evidenziava lesioni focali.

La storia clinica e anamnestica (con dolore osseo localizzato, negatività degli indici di flogosi e assenza di sintomi sistemici come febbre, malessere, manifestazioni cutanee) e gli accertamenti strumentali non sembravano indicativi di una patologia di natura infettiva né di una patologia di natura reumatologica. Nel sospetto di un quadro clinico compatibile con un osteoma osteoide (dolore notturno persistente responsivo ai FANS) si decideva, quindi, di effettuare una TC della testa del femore con riscontro sul versante anteriore in corrispondenza del passaggio testa collo di una piccola immagine osteolitica (5mm di diametro), associata a reattività periostale e lieve osteosclerosi. La scintigrafia ossea, successivamente eseguita, risultava tuttavia negativa per osteoma osteoide (mancato riscontro del caratteristico spot di ipercaptazione del tracciante) ed escludeva multifocalità (non aree di patologica fissazione del tracciante a carico dell'apparato scheletrico). Si decideva quindi di effettuare una RM del bacino con acquisizione di sequenze dinamiche che confermava l'alterazione ossea intracorticale a livello della testa del femore ad intenso e progressivo CE focale senza *wash out*, associata a diffusa irregolarità della corticale ossea e reazione periostale. Alla luce della dinamica contrastografica i reperti sembravano riferibili in prima istanza a un processo di natura flogistica cronica. Il

quadro appariva quindi suggestivo di una osteomielite subacuta/cronica della regione metafisaria femorale destra e l'immagine radiografica compatibile con un ascesso di Brodie per cui veniva posta indicazione a *curettage* con successivo esame istologico per confermare la diagnosi e avvio della terapia antibiotica.

L'ascesso di Brodie è un reperto indicativo di osteomielite subacuta o cronica poco comune nella pratica clinica, comunque più spesso diagnosticato nei bambini che negli adulti. La lesione è più frequentemente a sede metafisaria, a livello della tibia prossimale. Più rara, ma comunque descritta, è invece la localizzazione a livello del collo del femore. La diagnosi può risultare difficile in quanto il quadro clinico radiologico può mimare altre condizioni patologiche dell'osso e in particolare tumori ossei come l'osteoma osteoide. La sintomatologia è spesso sfumata e in un numero significativo di pazienti il dolore osseo localizzato (talvolta prevalentemente notturno) può rappresentare l'unico sintomo in assenza di sintomi sistemici e con indici di flogosi negativi.

All'imaging l'ascesso di Brodie si presenta sottoforma di area osteolitica ovoidale (corrispondente alla cavità ascessuale) circondata da una reazione sclerotica, molto simile al *nidus* dell'osteoma osteoide.

Alcuni aspetti radiologici, tuttavia, possono aiutare ad orientare la diagnosi come la presenza alle immagini T1 pesate in RM del "segno della penombra" (rima delimitante la cavità ascessuale, rispetto alla quale presenta una maggiore intensità di segnale, a marcato *enhancement* contrastografico).

L'esame istologico e la coltura microbiologica a livello tissutale risultano dirimenti. L'osteomielite deve essere quindi sempre considerata nella diagnosi differenziale delle malattie dell'osso, soprattutto nella forma subacuta/cronica che può simulare altre condizioni patologiche e in particolare quelle neoplastiche.

Bibliografia di riferimento

Agrawal P, Sobti A. A Brodie's Abscess of Femoral Neck Mimicking Osteoid Osteoma: Diagnostic Approach and Management Strategy. *Ethiop J Health Sci.* 2016 Jan;26(1):81-4.
Gulati Y, Maheshwari AV. Brodie's abscess of the femoral neck simulating osteoid osteoma. *Acta Orthop Belg.* 2007 Oct;73(5):648-52.

Emangioma congenito in sindrome PHACE, esiste una correlazione?

V. Carzaniga¹, E. Pangallo¹

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza.*

Caso clinico: Neonata, nata a termine (40+1 s.g.) da parto distocico per utilizzo di ventosa ostetrica, peso adeguato a età gestazionale; gravidanza normodecorsa, si segnala ipotiroidismo materno trattato con terapia sostitutiva e tamponi materni vaginettali positivi per *S. agalactiae*, per cui eseguita profilassi antibiotica in-

trapartum completa. In anamnesi familiare: madre con poliendocrinopatia autoimmune di tipo tre e un aborto spontaneo. Alla nascita buon adattamento alla vita extrauterina, alla valutazione clinica si evidenziano multipli emangiomi del volto (maggiore di 5 cm frontale sinistro) (Figura 1 e 2).

In prima giornata di vita, per riscontro di soffio cardiaco sistolico in dubbio di coartazione aortica, viene eseguita un'ecocardiografia che esclude tale condizione, ma evidenzia vasi del collo di tipo bovino e ampio tronco brachiocefalico. All'ecografia transfontanellare si documentano iperecogenicità periventricolari frontali (sinistra>destra) e un'ulteriore iperecogenicità rotondeggiante in regione occipitale sinistra. Pertanto, viene eseguita RMN encefalo e dei vasi del collo di approfondimento con riscontro di fistola arterovenosa in regione del seno trasverso di sinistra (DSM) con multiple fistole arterovenose (FAV) e tronchi epiaortici dilatati e tortuosi. Viene eseguita, quindi, una panangiografia cerebrale che conferma la presenza di malformazione del seno durale (DSM) e di plurime FAV. Per rischio di trombosi cerebrale e di scompenso cardiaco da iperafflusso vengono impostate profilassi antitrombotica e anti-scompenso. A 4 mesi di vita, per peggioramento delle FAV, viene effettuata nuovamente una panangiografia cerebrale con contestuale procedura di embolizzazione delle FAV per via endovascolare. Al controllo RMN successivo si riscontra una riduzione delle alterazioni angiomatose, con possibilità di sospensione delle terapie profilattiche, ma necessità di prosecuzione del follow up cardiologico e neuroradiologico. Ad approfondimento del quadro polimalformativo vengono, inoltre, eseguite valutazione oculistica con esame del fundus oculi, ecografia addome completo ed ecografia sternale risultate nella norma. Alla luce delle plurime problematiche polimalformative, a seguito di consulenza genetica, viene confermata la diagnosi di sindrome PHACE.

Discussione: La sindrome PHACE è un disordine neuro-cutaneo caratterizzato dall'associazione di malformazioni che comprendono malformazioni della fossa cranica posteriore, emangiomi facciali di grandi dimensioni, anomalie cardiovascolari (coartazione aortica), alterazioni oculari. Si parla di sindrome PHACE(S) nel caso in cui, oltre alle problematiche sopracitate, siano presenti anche difetti di sviluppo delle strutture della linea mediana. La diagnosi di sindrome PHACE è clinico radiologica e necessita della presenza di emangioma facciale di dimensioni oltre i 5 cm associato ad una o più alterazioni, classificate come criteri maggiori e minori. Nello specifico è necessaria la presenza, oltre all'emangioma, di almeno un criterio maggiore o due criteri minori, che comprendono alterazioni encefaliche, cardiovascolari, oculari o della linea mediana. La sindrome PHACE è stata classicamente legata alla presenza di emangioma infantile. In rari casi è stata, però, descritta la possibile correlazione con l'emangioma congenito (EC). L'EC è un raro tumore vascolare benigno che si presenta fin dalla nascita, e che va distinto dall'emangioma infantile (EI), uno dei più fre-

quenti tumori benigni in età pediatrica (4-10%). Tali emangiomi si differenziano per la diversa presentazione clinica, l'associazione con quadri sindromici e l'approccio terapeutico. Gli EI compaiono dopo la nascita, presentano tre fasi evolutive (rapida crescita, stabilità e progressiva involuzione), sono frequentemente associati a quadri sindromici, come la sindrome PHACE, e sono potenzialmente trattabili con beta-bloccanti (es. timololo topico o propranololo sistemico), se a rischio di complicanze (ulcerazione, compromissione funzionale o deformità permanente). Gli EC sono tipicamente presenti fin dalla nascita e non sono associati a rapida evoluzione, sono solo raramente associati a sindromi e non regrediscono con alcun trattamento medico. La differenza fra i due tipi di emangiomi può essere confermata dalla presenza all'analisi immunoistochimica del marcatore GLUT-1, che risulta positivo nelle fasi evolutive di EI e negativo nel caso di EC. Nonostante ciò, la biopsia, per i rischi connessi alla procedura, non è frequentemente utilizzata, dal momento che è possibile distinguere i due tipi di lesioni attraverso le caratteristiche cliniche.

In conclusione, la presenza di emangiomi, sia infantili che congeniti, rende necessario l'avvio di uno screening polimalformativo, al fine di individuare eventuali quadri sindromici. La distinzione tra i due tipi di emangioma è indispensabile per definire il corretto approccio terapeutico: gli EI possono essere trattati con terapia beta-bloccante, con buona risposta terapeutica. Riguardo all'EC, come evidenziato nel caso sopra descritto, anch'esso può essere associato a sindrome PHACE e un suo riscontro neonatale è meritevole di approfondimenti diagnostici per individuare quadri malformativi ad alto rischio di morbilità. La diagnosi precoce è fondamentale per il corretto iter terapeutico finalizzato alla risoluzione delle alterazioni sistemiche e al miglioramento dell'outcome.



Figura 1 e 2. Emangiomi congeniti del volto.

Bibliografia di riferimento

- Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr.* 2016 Nov;178:24-33.e2.
- Heyer GL. PHACE(S) syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:169-83.
- Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Aug;23(4):162-7.
- Melgosa Ramos FJ, Díaz-Corpas T, Santos-Alarcón S, et al. Congenital and Infantile Hemangiomas: Epidemiological, Clinical, and Treatment Characteristics Based on 3 Years' Experience at a Tertiary Care Hospital - A Retrospective Case Comparison and Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2023 Jul-Aug;114(7):631-635.
- Patrick LM, Oh C, Bauman N, et al. Rapid involuting congenital hemangioma in the setting of PHACE association. *Pediatrics.* 2014 Jun;133(6): e1777-80.
- Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, et al. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An Bras Dermatol.* 2018 Jun;93(3):405-411.

Sovradosaggio di paracetamolo in età pediatrica: elevazione della procalcitonina come sfida diagnostica tra intossicazione e sepsi

M. Cecchetti¹, R. De Santis²

¹*Università degli Studi di Firenze*

²*Pronto Soccorso Pediatrico AOU Meyer di Firenze*

M., 3 anni, si presenta in Pronto Soccorso con febbre da 5 giorni, vomito, ipoalimentazione e lieve disidratazione. All'esame obiettivo si evidenziano discrete condizioni generali, con il paziente vigile ma lievemente abbattuto. L'ispezione del cavo orale mostra faringotonsillite essudativa. L'addome risulta trattabile, senza segni di appendicopatia o epatosplenomegalia. Viene inserito un accesso venoso periferico, eseguiti esami ematici di prima linea e un tampone rapido per Streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEGA), risultato positivo. Al paziente viene somministrato ondansetron e avviata l'idratazione endovenosa.

Gli esami ematici parziali evidenziano ipertransaminasemia (AST 698 u/l, ALT 740 u/l) e procalcitonina a 145 ng/ml, con sospetto iniziale di sepsi. Gli esami successivi rivelano ipoalbuminemia e grave coagulopatia. Considerato il quadro di epatopatia non colestatica e il significativo aumento della procalcitonina, che può essere associato anche a un danno epatico acuto da intossicazione da paracetamolo, come riportato in letteratura¹, si procede con un'indagine più approfondita sulla gestione della febbre a domicilio.

Durante una nuova raccolta anamnestica, emerge che la madre ha somministrato al bambino, nelle ultime 24 ore, 5 supposte di paracetamolo da 250 mg, superando la dose massima giornaliera raccomandata (750 mg/die).

Sulla base del sospetto di intossicazione da paracetamolo, viene somministrata

una singola dose di vitamina K per via endovenosa, infusa albumina e avviata l'infusione continua di n-acetilcisteina, sospesa dopo 48 ore in seguito alla normalizzazione dell'INR. Viene inoltre iniziata un'adeguata antibiotico-terapia per la positività streptococcica, con apiressia ottenuta a 48 ore dall'inizio del trattamento. Le condizioni cliniche del bambino migliorano progressivamente fino alla dimissione. Al momento della dimissione, la famiglia viene istruita sulla corretta gestione della febbre a domicilio, in particolare sull'uso sicuro del paracetamolo e l'importanza di rispettare le dosi raccomandate.

È importante notare che l'elevazione della procalcitonina, osservata sia nei casi di sepsi che nelle intossicazioni da paracetamolo, può rappresentare una sfida diagnostica, richiedendo un'attenta valutazione clinica e un'anamnesi approfondita che indaghi anche la gestione terapeutica a domicilio della febbre per poter interpretare i dati laboratoristici, distinguere tra le due condizioni e indirizzare tempestivamente il trattamento appropriato.

Bibliografia

1. García de Guadiana Romualdo L, Rodríguez Rojas C, Ramos Arenas V, et al. Increased concentrations of procalcitonin in patients with paracetamol intoxication. *Adv Lab Med.* 2021 Jan 8;2(2):287-295.

Lo Streptococco beta-emolitico di gruppo A: non solo faringotonsillite

C. Morreale¹, A. Vergori², M. Agosti¹

¹Dip. Materno Infantile, ASST-Settelaghi, Università degli studi dell'Insubria, Varese

²UO Pediatria, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Ilyas, 4 anni, giunge in Pronto Soccorso per malessere da 10 giorni con comparsa di febbre nelle ultime 48 ore, associata a tosse, vomiti ripetuti e progressiva comparsa di difficoltà respiratoria con riduzione della reattività. In triage riscontro di tachipnea e tachicardia (FC 140/min, FR 50/min), PA nei limiti di norma (100/60 mmHg). All'esame obiettivo riscontro di faringe iperemico con lingua impaniata, diffusa riduzione del murmure vescicolare e addome dolente ai quadranti di destra. Agli esami ematici si evidenziava leucocitosi neutrofila associata a importante rialzo degli indici di flogosi (GB 23.350/mmc, N 18.300/mmc, PCR 316 mg/L), insufficienza renale acuta (sCr 1,26 mg/dl, urea 70 mg/dl), allungamento degli indici di coagulazione (INR 2,02, aPTT 1,47). All'RX torace riscontro di esteso addensamento parenchimale ilare-paracardiofrenico destro mentre il test antigenico per SBEA su tampone faringeo risultava positivo.

Il quadro clinico e biochimico appariva suggestivo per sepsi in corso di polmonite per cui si decideva di ricoverare il piccolo e di avviare terapia antibiotica con ampicillina sulbactam, previa esecuzione di emocoltura, risultata successivamente negativa.

Durante la degenza, a fronte di un miglioramento delle condizioni cliniche ge-

nerali, si assisteva a progressivo incremento ponderale (+2.2 kg), comparsa di edemi a carico di mani e piedi, episodio di macroematuria, e riscontro di ipertensione (PA 110/80 mmHg). Veniva quindi ristretto l'apporto di liquidi al 50% del fabbisogno giornaliero. Agli esami di approfondimento riscontro di lieve riduzione dell'albumina (nadir 2.6 g/dl), proteinuria non nefrosica (uPr/uCr massimo 1 mg/mg) di origine mista (Beta2microglobulina 3632 mcg/L, microalbuminuria 300 mcg/g), TAS aumentato (pari a 2252 U/ml), frazione C3 del complemento ridotta (67mg/dl) con normalità della frazione C4 (16 mg/dl). Nei giorni successivi progressiva ripresa della diuresi con consensuale riduzione degli edemi e normalizzazione dei valori pressori. Agli esami urinari di controllo progressiva scomparsa della proteinuria (uPr/uCr 0,16 mg/mg) con persistenza di microematuria e normalizzazione dei valori di funzionalità renale (creatinina alla dimissione 0,4 mg/dl). Il successivo follow up evidenziava normalizzazione della complementemia a due settimane dalla dimissione, scomparsa della microematuria dopo 8 settimane e normalizzazione della beta2microglobulina.

Il caso clinico riportato pone l'attenzione sui due volti dell'infezione streptococcica: la forma invasiva, di cui si è registrato un aumento dell'incidenza negli ultimi anni¹⁻⁴, e le possibili sequele immunologiche come la glomerulonefrite post infettiva, che nel nostro caso si è sovrapposta all'infezione severa, rendendo la gestione del paziente particolarmente impegnativa.

Risulta quindi fondamentale conoscere le possibili complicanze di una infezione che, talvolta, tende ad essere considerata banale.

Bibliografia

1. Tapiainen T, Launonen S, Renko M, et al. Invasive Group A Streptococcal Infections in Children: A Nationwide Survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:123.
2. Nelson GE, Pondo T, Toews KA, et al. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012. *Clin Infect Dis* 2016; 63:478.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs). ABCs Report: group A Streptococcus, 2019. Available at: https://www.cdc.gov/abcs/downloads/GAS_Surveillance_Report_2019.pdf (Accessed on December 03, 2021).
4. Nygaard U, et al. Invasive group A streptococcal infections in children and adolescents in Denmark during 2022–23 compared with 2016–17 to 2021–22: a nationwide, multi-centre, population-based cohort study, *Lancet Child Adolesc Health* 2024.

1,2,3... Stella: un caso di neurinoma del III nervo cranico in paziente cefalgico noto

C. Ciurlia¹, F. Romani¹, C. Peruzzi¹, D. Sala¹, A. Lazzerotti¹, A. Biondi¹

¹Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università degli Studi di Milano Bicocca

Abstract: *Acquired third nerve palsies are rare in children but are often associated*

with significant underlying pathologies. This article presents a pediatric case of isolated third nerve palsy due to a schwannoma. A 10 year old boy with a history of migraine was admitted to our Department with severe ophthalmic migraine and complaints of oblique diplopia. Clinical examination revealed horizontal diplopia in both primary and secondary gaze positions, with normal fundoscopic findings and a visual acuity of 10/10 bilaterally. Neurological assessment, including a no-contrast head CT scan, showed no acute or expansive intracranial processes. However, MRI with contrast revealed the presence of a schwannoma affecting the right third cranial nerve. The treatment plan included analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with no indication to neurosurgical treatment. Given the patient's diplopia, prismatic lenses were prescribed with significant improvement of migraine also. Additionally, during hospitalization, a thorough genetic workup was conducted to investigate potential schwannomatosis.

Caso clinico: Edoardo è un bambino sano di 10 anni, ha un ciuffo di capelli bianchi sulla tempia. Dice che è un “marchio di famiglia”. È la terza volta in una settimana che torna presso il nostro Pronto Soccorso. Lamenta cefalea persistente, ma adesso è comparso un nuovo sintomo: la diplopia.

Facciamo un passo indietro. Il bambino è un noto cefalalgico dall'età di quattro anni. Gli episodi sono stati sempre ben gestiti al domicilio senza terapia, fino al 2021 quando, durante le vacanze estive, effettuava un primo ricovero di inquadramento per episodi intensi e ravvicinati. Eseguiva EEG in deprivazione di sonno e RMN encefalo senza mdc risultati nella norma, veniva dimesso con diagnosi di cefalea a grappolo e indicazione alla terapia al bisogno con paracetamolo. Da allora, riferito buon controllo degli episodi a cadenza settimanale.

Tornando alla cefalea attuale. Sette giorni prima, descriveva comparsa del sintomo a presentazione abituale, (localizzazione temporale destra), non responsiva alla terapia domiciliare. Dopo quattro giorni, per persistenza di cefalea e comparsa di vomito, effettuava primo accesso presso il nostro Pronto Soccorso.

A controllo ematochimico nella norma, dopo regressione della sintomatologia, si dimetteva con indicazioni terapeutiche e comportamentali. Si ripresentava il giorno seguente ed eseguiva visita oculistica con fundus oculi: nella norma. Si rimandava al domicilio con potenziamento della terapia analgesica e follow up ambulatoriale. Torna per la terza valutazione. Stavolta alla cefalea si associa diplopia. In urgenza ripete valutazioni oculistiche e TC encefalo basale, risultati nella norma.

Edoardo viene ricoverato. Manifesta ptosi palpebrale destra, lieve anisocoria (OD>OS) e diplopia in tutte le direzioni di sguardo. Restanti nervi cranici di moto indenni. La valutazione ortottica conferma la diplopia compatibile con un interessamento del III n.c. Effettua una RMN encefalo con mdc. L'evidenza è immediata. L'*imaging* documenta la presenza di Neurinoma del III nervo cranico di destra. Per escludere ulteriori neoformazioni viene eseguita RMN con mdc di tutto il midollo, risultata negativa.

Per dimensione e posizione della lesione lo specialista neurochirurgo reputa non necessaria l'exeresi chirurgica. Pertanto, dopo sette giorni di terapia antidolorifica, Edoardo verrà dimesso con occhiali prismatici per correggere la sintomatologia visiva con completa regressione della cefalea.

In considerazione della prevalenza di schwannomi in quadri sindromici, del ciuffo bianco, definito piebaldismo, di un intervento nel 2019 di exeresi di pilomatrixoma mandibolare (formazione iperplastica benigna, derivata da cellule pilifere) verrà richiesta a completamento una valutazione genetica con NGS, al momento ancora in corso.

Nel caso di Edoardo la nota diagnosi di cefalea ci tranquillizzava, in realtà la comparsa di un nuovo sintomo associato rimescola le carte in tavola, determinando la necessità di fare un passo indietro e ricostruire il quadro con approfondimenti adeguati.

Discussione: La diplopia è un sintomo neurologico da non trascurare se di recente insorgenza. Nel caso della forma monoculare le cause possono includere condizioni associate alla perdita transitoria dei movimenti oculari (nel 81% dei casi) secondariamente a convulsioni, traumi minori, emicrania oculare, intossicazione da farmaci come etanolo, sedativi, ipnotici. Nel 19% invece le cause sottostanti sono long-term, come lesioni di massa dell'orbita (tumori, ematomi, infezioni), malfunzionamento dei muscoli oculari (miastenia gravis, paralisi da zecca, botulismo, frattura del pavimento dell'orbita), trombosi dei seni cavernosi, condizioni demielinizzanti e ipertensione intracranica idiopatica.

Gli schwannomi dei nervi cranici sono tumori rari, benigni e a lenta crescita. Originano dalle cellule di Schwann e rappresentano circa il 7% di tutti i tumori intracranici. Si sviluppano più frequentemente a partire dalla guaina dei nervi sensitivi, principalmente dal nervo vestibolare (VIII) e trigemino (V).

Quando lo schwannoma coinvolge il nervo oculomotore (III nervo cranico), come nel nostro paziente, i sintomi includono diplopia con deviazione oculare infero-laterale, ptosi e midriasi. Possono, inoltre, presentare concomitante cefalea, dolore periorbitale e altri disturbi visivi.

Il gold standard per la diagnosi degli schwannomi è rappresentato dalla risonanza magnetica con mezzo di contrasto a sezioni sottili (< 3 mm, senza intervalli). Nei pazienti con sospetta schwannomatosi è raccomandato l'approfondimento in risonanza magnetica con contrasto dell'intera colonna vertebrale, al fine di escludere ulteriori lesioni.

La scelta della strategia terapeutica ottimale per gli schwannomi del nervo oculomotore è complessa. La rimozione della neoformazione può determinare un peggioramento della sintomatologia, legato alla completa lesione iatrogena del nervo. Per questo motivo, in assenza di incremento volumetrico del neurinoma, si opta per un approccio conservativo, basato su osservazione e terapia sintomatica. La cefalea può essere causata dalla presenza di edema perilesionale, pertanto la somministrazione di terapia steroidea può apportare beneficio. Qua-

lora la sintomatologia cefalalgica si associasse a diplopia, correggendola con occhiali prismatici, grazie al miglioramento dell'allineamento visivo e alla riduzione dell'affaticamento oculare, si può ottenere ulteriore regressione della sintomatologia dolorosa come nel caso del nostro paziente.

Vista la complessità e rarità di questi casi, la gestione clinica richiede un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di neuropsichiatri infantili, neurochirurghi, neuroradiologi e oftalmologi.

Gli schwannomi del nervo oculomotore sono raramente isolati mentre più frequentemente sono manifestazione di neurofibromatosi. Si raccomanda pertanto, nei pazienti con riscontro di neurinoma dei nervi cranici, l'esecuzione di test genetico per Neurofibromatosi 2, soprattutto se non sono presenti i sufficienti criteri clinici diagnostici di NF2 (vedi Tabella 1).

Criteri clinici di diagnosi di Neurofibromatosi 2 (NF2) nei bambini

Diagnosi se presenti due o più tra i seguenti:

1. Schwannoma in qualsiasi sede, inclusa quella intradermica
2. Placche cutanee presenti alla nascita o nella prima infanzia (spesso schwannoma plessiforme all'esame istologico)
3. Meningioma, in particolare di origine non meningoepiteliale
4. Cataratta corticale a cuneo
5. Amartoma retinico
6. Mononeuropatia, soprattutto con paralisi del nervo facciale, piede cadente, mano cadente o paralisi del terzo nervo

Tabella 1.

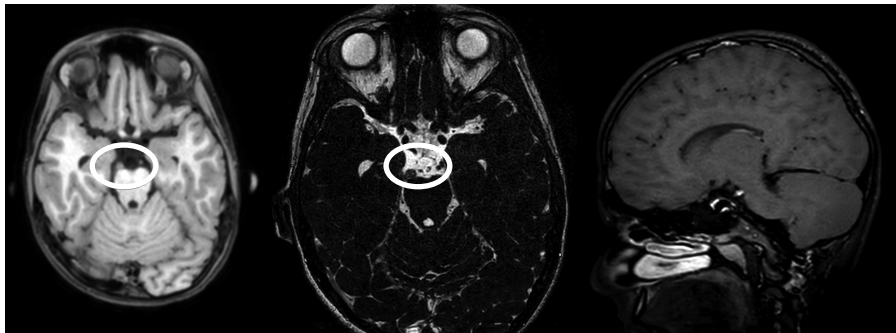


Figure. Immagini RMN - Sequenze B-FFE-XD e V3D-BB-MSDE.

Conclusion: Il caso clinico sottolinea l'importanza di un approfondimento neuroradiologico corretto, in particolare nel caso di comparsa di nuova sintomatologia neurologica in un paziente con cefalea ricorrente. La presenza di diplopia, infatti, rappresenta un elemento di allarme con indicazione a studiare il paziente con RM con mezzo di contrasto per escludere patologie a carico dei nervi cranici.

Va inoltre considerata l'importanza di eseguire una valutazione genetica qualora si riscontrino lesioni rare, soprattutto in presenza di segni suggestivi di sindromi ereditarie, come il noto piebaldismo del nostro caso.

Nella schwannomatosi la terapia è infine principalmente di supporto e sintomatica, mirata a migliorare la qualità della vita del paziente.

Bibliografia di riferimento

Bisdorff A, Wildanger G. Oculomotor Nerve Schwannoma Mimicking Ophthalmoplegic Migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1157-1159. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01167.

Halliday D, Emmanouil B, Evans DGR. Updated protocol for genetic testing, screening and clinical management of individuals at risk of NF2-related schwannomatosis. *Clin Genet*. 2023;103:540-52.

Kaleb Yohay, MD Amanda Bergner, MS, CGC: Schwannomatoses related to genetic variants other than NF2, Up to date.

Moeller AA, Sokol LA, Ho CY. Schwannoma-associated third nerve palsy: A pediatric case report. *Heliyon*. 2022 Mar 30;8(4):e09211. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09211. PMID: 35368884; PMCID: PMC8971305.

Muhammad, S & Niemelä M 2019, Management of oculomotor nerve schwannoma: Systematic review of literature and illustrative case, *Surgical Neurology International*, vol. 10, 40. <https://doi.org/10.25259/SNI-75-2019>.

Sarma S, Sekhar LN, Schessel DA. Nonvestibular schwannomas of the brain: a 7-year experience. *Neurosurgery* 2002; 50:437-48.

Rauci U, Parisi P, Vanacore N, La Penna F, Ferro V, Calistri L, Bondone C, Midulla F, Suppiej A, Falsaperla R, Cordelli DM, Palmieri A, Verrotti A, Becciani S, Aguzzi S, Mastrangelo M, Pelizza F, Greco F, Carbonari G, Tallone R, Bottone G, Trenta I, Masi S, Villa MP, Reale A. Acute diplopia in the pediatric Emergency Department. A cohort multicenter Italian study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 Sep.

Vivian Paraskevi Douglas, Christopher Flores, Konstantinos AA Douglas, Mitchell B. Strominger, Ekkehard Kasper, Nurhan Torun, Oculomotor nerve schwannoma: case series and literature review, *Survey of Ophthalmology*, Volume 67, Issue 4, 2022.

Un torcicollo insolito: attento alla piomiosite

D. Colombo¹, A. Catalano¹, B. Pedruzzi², P. Colombo³, F. Morandi²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca*

²*UOC Pediatria, Ospedale S. L. Mandic, Merate*

³*UOC Ortopedia e Traumatologia, Ospedale S. L. Mandic, Merate*

La piomiosite è un'infezione batterica acuta suppurativa che colpisce il muscolo scheletrico, tipicamente causata da *Staphylococcus aureus*. Sebbene sia più comune nelle regioni tropicali, la sua incidenza è in progressivo aumento anche nei Paesi con clima temperato. Dal punto di vista clinico il decorso iniziale è spesso subdolo, con sintomi aspecifici come febbre, dolore e tumefazione cutanea, rendendo la diagnosi sfidante e frequentemente confusa con altre patologie non infettive quali la sindrome di Tietze, l'artrite settica o la trombosi venosa.

Una ragazza di 15 anni, atleta agonista di ginnastica artistica, si è presentata in PS dopo la comparsa di una tumefazione progressiva e dolente localizzata alla regione sterno-claveare sinistra, insorta due giorni dopo un allenamento, senza riferiti traumi diretti nella zona interessata. L'iniziale valutazione clinica evidenziava una tumefazione di consistenza teso-elastica con edema del sottocute in assenza di ulteriori segni di flogosi. Gli esami ematici eseguiti in regime di urgenza mostravano lieve rialzo degli indici di flogosi (GB 15600/mmc, N 13400/mmc, PCR 2,1 mg/dl), mentre le indagini strumentali, tra cui RX torace/clavicola ed ecografia di cute e sottocute, escludevano fratture ossee, documentando tuttavia una iniziale disomogeneità capsulare in sede dell'articolazione sterno-claveare sinistra. La valutazione specialistica ortopedica, alla luce del dato clinico, laboratoristico e strumentale, per sede e modalità di insorgenza e presentazione dei sintomi, poneva diagnosi di verosimile sindrome di Tietze, pertanto meritevole di terapia antinfiammatoria per os e riposo da attività fisica. Il giorno successivo, tuttavia, la paziente tornava in PS per aggravamento della sintomatologia, ulteriore ingrandimento della tumefazione, peggioramento del dolore condizionante limitazione funzionale, e comparsa di febbre. L'evoluzione delle condizioni generali della paziente conducevano obbligatoriamente ad un riesame del quadro clinico; la ripetizione degli esami ematici mostrava un ulteriore incremento della leucocitosi e delle proteine di fase acuta (PCR 14,99 mg/dl, PCT 0,83 ng/ml), mentre la RM collo con mezzo di contrasto evidenziava la comparsa di una formazione ascessuale nel muscolo sternocleido-mastoideo, associata ad infiltrazione del muscolo grande pettorale e dell'articolazione sterno-claveare, che portava alla diagnosi definitiva di piomiosite (Figura 1). Previa esecuzione di emocolture da vena periferica, risultate successivamente negative, la paziente è stata trattata con terapia antibiotica empirica a base di oxacillina, con un decorso clinico favorevole.

Durante il ricovero, indagini aggiuntive tra cui una TC collo e torace con mezzo di contrasto e una ecocardiografia, escludevano complicanze quali endocardite, lesioni ossee e trombosi venose. I tamponi nasali ed ascellari per ricerca di MRSA risultavano negativi. Dopo 13 giorni di terapia endovenosa e un successivo regime orale con flucloxacillina proseguito per 19 giorni, la paziente ha mostrato completa risoluzione del quadro infettivo, confermata anche da una RM di controllo post-terapia eseguita a distanza di 4 settimane dalla conclusione della cura (Figura 2). Questo caso dimostra l'importanza di riconoscere i segni precoci suggestivi di piomiosite, soprattutto in soggetti giovani e attivi, dove i microtraumi muscolari legati all'attività fisica intensa possono predisporre allo sviluppo dell'infezione. La risonanza magnetica rimane il gold standard per la diagnosi, mentre il trattamento tempestivo con antibiotici attivi contro MSSA è cruciale per evitare complicanze. La durata totale della terapia, come suggerito dalle linee guida, varia da 4 a 5 settimane, combinando somministrazione endovenosa e orale a seconda della risposta clinica del paziente.



Figura 1. RMN collo all'esordio clinico.

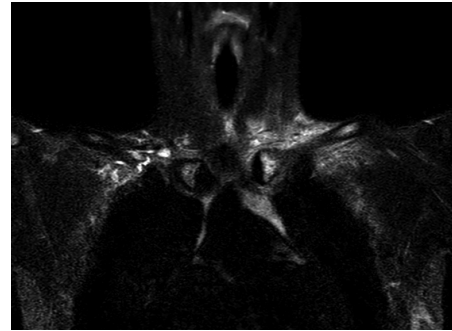


Figura 2. RMN collo a 4 settimane del termine della terapia antibiotica.

Bibliografia di riferimento

La piomiosite: non solo tropici, non solo traumi. Carmela GL Raffaele, Alice Falcioni, Enrico Valletta.

ESPID Bone and Joint Infection Guidelines 2017.

Piomiosite del cingolo scapolare con focolai polmonari multipli e iniziale stato settico da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente. Troisi A, Mambelli L, Graziani G, et al. *Medico e Bambino*. 2021;24:e9-e14.

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Dennis L. Stevens, Alan L. Bisno, Henry F. Chambers, E. Patchen Dellinger, Ellie J. C. Goldstein, Sherwood L. Gorbach, Jan V. Hirschmann, Sheldon L. Kaplan, Jose G. Montoya, and James C. Wade.

Primary Bacterial Pyomyositis in Children: A Systematic Review. Neeraj Vij, BS, Ashish S. Ranade, MS, MBBS, Paul Kang, MS, MPH, and Mohan V. Belthur, MD.

Primary Pyomyositis in Children is No More a Rare Condition: Presentation of 2 Clinical Cases. Pedoto D, Diana A, Pennacchio ML, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jul 1;40(7):e276-e278.

Pyomyositis-tropical and nontropical. Geelhoed GW, Gray H, Alavi IA, Lattoo H.

The conservative management of primary pyomyositis abscess in children: case series and review of the literature. Miller NJK, Duncan RDD, Huntley JS. *Scott Med J*. 2011;56:1-4.

Tumore di Wilms e AFP: binomio possibile

A. Compagnone¹, M. Capozza², F. De Gregorio²,
M. Gr. Pionelli², S. Ruotolo², M. Capasso²

¹Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Salerno

²UOC Oncologia Pediatrica, AORN Santobono Pausilipon, Napoli, Italia

Introduzione: Il tumore di Wilms (TW), o nefroblastoma, rappresenta il secondo tumore intraddominale pediatrico più frequente. In virtù della sua elevata prevalenza, dinanzi ad una massa dalla verosimile origine renale, la diagnosi si basa sul quadro clinico e radiologico, mentre in caso di caratteristiche atipiche è richiesto accertamento bioptico diretto per poter procedere con il trattamento idoneo. L'alfafetoproteina (AFP) è una proteina prodotta

dal sacco vitellino e dal fegato fetale, quindi tipicamente elevata nei tumori a cellule germinali e nell'epatoblastoma.

Caso clinico: Carlo, 15 mesi, accede in PS per febbre, tosse e distensione addominale da 2 settimane. L'esame obiettivo rivela una voluminosa massa palpabile in ipocondrio destro. Gli esami ematochimici documentano: LDH 1035 U/l, catecolamine, acidi urinari e bHGC negativi, AFP 1651 IU/ml (v.n. per età: < 14 IU/ml). L'ecografia addominale riporta una neoformazione a verosimile partenza dal rene destro. Pratica, quindi, una risonanza addominale che conferma la presenza della grossolana formazione espansiva (9x13x15cm), a partenza dal rene destro, in parte capsulata, con evidenza di ampie aree necrotico-colligative e fenomeni emorragici contestuali. Il quadro clinico radiologico del paziente rientra nella classica presentazione del TW, ad eccezione dell'elevato valore di AFP, il cui raro riscontro è sì riportato in letteratura, ma in pochi *case report*. Pertanto, si decide di iniziare la chemioterapia neoadiuvante secondo il protocollo SIOP RTSG Umbrella 2016, monitorando nel tempo la *tumor mass* e i valori di AFP, quest'ultima rientrata nei valori per *range* dopo 2 cicli di terapia. Terminata la chemioterapia neoadiuvante, il paziente è stato sottoposto a nefrectomia destra. L'esame istologico documenta un nefroblastoma IR di tipo misto a componente epiteliale, stromale e blastematoso, assente anaplasia.

Conclusione: Dinanzi a un'ipotesi diagnostica di nefroblastoma, supportata dai dati epidemiologici e clinico strumentali, è bene non farsi distrarre dal valore dell'AFP, poiché la sua elevazione, anche se rara, può essere possibile. La conoscenza di questa peculiarità ha evitato al nostro paziente l'esecuzione della biopsia preoperatoria; associata talvolta ad elevato rischio di rottura intraoperatoria e ad un *over-staging*, nonché ad un trattamento adiuvante più aggressivo.

Bibliografia di riferimento

Dhangel, Sushil, Liu Jun Cheng, and Zhong Zhi Hai. "Elevated serum alpha-fetoprotein in Wilms' tumor: A case report with review of literature." *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 2.3(2014): 153-155.

Green R, Ahmed A, Fleming B, et al. Wilms Tumor With Raised Serum Alpha-Fetoprotein: Highlighting the Need for Novel Circulating Biomarkers. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2024;27(3):260-265.

Uno strano caso di diarrea intrattabile

C. Contratto¹, F. Casabona¹, S. Avanzini¹, M. Conte¹, P. Gandullia¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Caso clinico: Una bambina di tre anni, precedentemente sana, accedeva presso il nostro pronto soccorso per diarrea persistente da circa venti giorni. Le condi-

zioni generali e nutrizionali erano buone, in apiressia e discretamente idratata. Gli esami ematochimici di primo livello mostravano un quadro di acidosi metabolica, ipokaliemia e rialzo degli indici di flogosi. Sono state eseguite coproculture allargate, ricerca di virus e tossine su feci, calprotectina fecale, elastasi fecale e screening per celiachia, risultati negativi. È stata inoltre eseguita un'ecografia addominale, risultata nella norma. Nelle settimane successive per persistenza della diarrea e sviluppo di distensione e dolore addominale ingravescenti e calo ponderale, veniva effettuata una radiografia del transito gastrointestinale per escludere anomalie anatomiche maggiori e veniva ripetuta un'ecografia addominale. Quest'ultima mostrava una neofor-

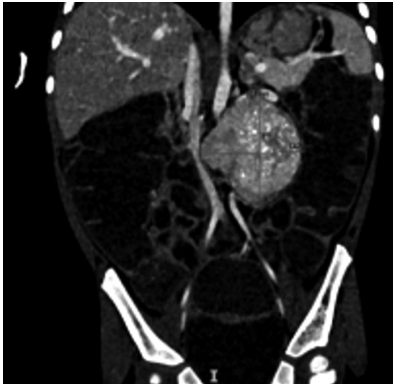


Figura 1. TC addome: massa solida a margini netti in sede retroperitoneale mediana-paramediana sinistra, di circa 52x58x63mm APxLLxCC.

mazione ovoidale di circa 48x40x58mm in sede retroperitoneale con segni di vascolarizzazione. Le immagini di RM e TC (Figura 1) associate al riscontro di catecolamine urinarie elevate (acido omo-vanillico e acido vanilmandelico, rispettivamente 430 e 70 $\mu\text{g}/\text{mg}$ di creatinina con $\text{vn} < 18,6$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ di creatinina e $< 11,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ di creatinina) risultavano compatibili con un quadro di neuroblastoma (NB), confermato in seguito ad agobiopsia percutanea ecoguidata.

Al termine dei primi due cicli di chemioterapia, per peggioramento del dolore, della

distensione addominale e della diarrea complicata da grave ipokaliemia con necessità di supplementazioni di potassio endovenoso, previa discussione collegiale, è stata eseguita l'asportazione chirurgica completa della lesione. Non sono state riscontrate complicanze nel decorso post-operatorio, con una successiva rapida risoluzione del quadro clinico. Attualmente, a sei mesi dall'intervento, persiste remissione clinica ed ecografica di malattia con catecolamine urinarie nella norma.

Discussione: Il NB è il tumore solido extracranico più frequente in età pediatrica, ma i casi che esordiscono con diarrea sono rari. La diarrea è causata dalla secrezione di peptide vasoattivo intestinale (VIP) presente in diversi tumori neuroendocrini. Il caso presentato sottolinea l'importanza di considerare il neuroblastoma come possibile causa, seppur rara, di diarrea cronica in età pediatrica.

La presentazione clinica ingravescente con diarrea acquosa associata ad addome fortemente teso e dolente associata a calo ponderale deve indurre ad effettuare ulteriori accertamenti diagnostici, tra cui indagini radiologiche finalizzate alla ricerca di un possibile tumore neuroblastico associato.

Dal punto di vista terapeutico i casi di NB associati a VIP riportati in letteratura non rispondono a terapia farmacologica e pertanto richiedono come trattamento di elezione l'approccio chirurgico.

Un bambino che zoppica: quando meno te lo aspetti

M. Cunsolo¹, L. Gazzitano¹, C. Alizzi², F. Panzuto³, G. Corsello^{2,4}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento PROMISE "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

²U.O.C Pediatria Generale Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli di Palermo

³U.O.C di Radiodiagnostica Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli di Palermo

⁴Dipartimento PROMISE "G.D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

Caso clinico: Salvatore, bambino di 19 mesi, giunge in pronto soccorso pediatrico per pianto inconsolabile e rifiuto della deambulazione. In anamnesi patologica riferita zoppia, due settimane antecedenti, dopo episodio di flogosi delle alte vie respiratorie, con risoluzione clinica dopo terapia con FANS. In anamnesi perinatale e fisiologica nulla da segnalare, nega storia di trauma. Riferito regolare sviluppo psicomotorio.

Esegue esami ematochimici con evidenza di anemia <-2 DS in relazione all'età (Hb 10,5 g/dl), lieve rialzo di VES e PCR e lieve incremento di CPK. All'ecografia delle anche riscontro di modico ispessimento della sinovia, e dopo consulenza ortopedica, si ricovera per l'inquadramento diagnostico terapeutico.

All'ingresso in reparto Salvatore appare in discrete condizioni generali, apiretico, aspetto un po' sofferente, cute roseo pallida, non presenta petecchie né ecchimosi. Il piccolo mostra una posizione antalgica degli arti inferiori in flessione, tumefazione ginocchio destro, caldo al termotatto, rifiuto della deambulazione. Inizia terapia con FANS con scarso beneficio.

In considerazione dell'obiettività clinica, per un corretto inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale tra le varie cause di zoppia (traumatiche, infettive, ossee, reumatologiche, ematologiche e oncoematologiche, maltrattamento) sono stati eseguiti: sierologia per influenza A e B, adenovirus, parvovirus, coxsackievirus, EBV e CMV, *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*, sierodiagnosi di Widal Wright, dosaggio TAS e anti DNAsi B, coprocoltura ed esame parassitologico delle feci, pannello autoimmunità, indici di citolisi, tutto nella norma. Negativi il tampone nasale per virus e batteri respiratori, tampone colturale faringeo.

Dal punto di vista strumentale effettua ecografia al ginocchio destro e successivo approfondimento radiologico con RM con sequenze STIR bacino e ginocchio destro che mostra marcata iperintensità del segnale nelle acquisizioni a TR lungo a carico della regione metafisaria prossimale e distale di femore, tibia e perone bilateralmente, quadro suggestivo di ipovitaminosi C (Figura 1). Pertanto, dopo accurata anamnesi, la madre, solo in un secondo momento, fa emergere una sto-

ria di selettività alimentare con dieta prevalentemente latte e storia di gengivorragia. Eseguito assetto marziale con quadro di anemia ferro carenziale con sideremia 33 ug/dl, Hb 10,5 g/dl, MCV 65.9 fl, ferritina 35,7 ug/l (v.n 20-280), saturazione della transferrina 7% (v.n. >15%), vitamina D nella norma e dosaggio della Vitamina C non quantificabile. Sierologia per celiachia nella norma, assetto tiroideo nei limiti. Dopo compilazione diario alimentare e consulenza dietistica, ha avviato una dieta varia ed equilibrata, terapia marziale e supplementazione di vitamina C per via orale al dosaggio di 100-300 mg/die con progressivo miglioramento clinico, ripresa della deambulazione autonoma e risoluzione delle lesioni gengivali. Dopo normalizzazione del dosaggio sierico di Vitamina C 10mg/l (v.n 4-15 mg/l), Salvatore è stato dimesso in buone condizioni cliniche con l'indicazione a proseguire la terapia domiciliare con follow up clinico e laboratoristico che ha palesato regolare acquisizione delle tappe neuromotorie, alimentazione adeguata in termini di micro e macronutrienti, normalizzazione dell'emoglobina e assetto marziale.

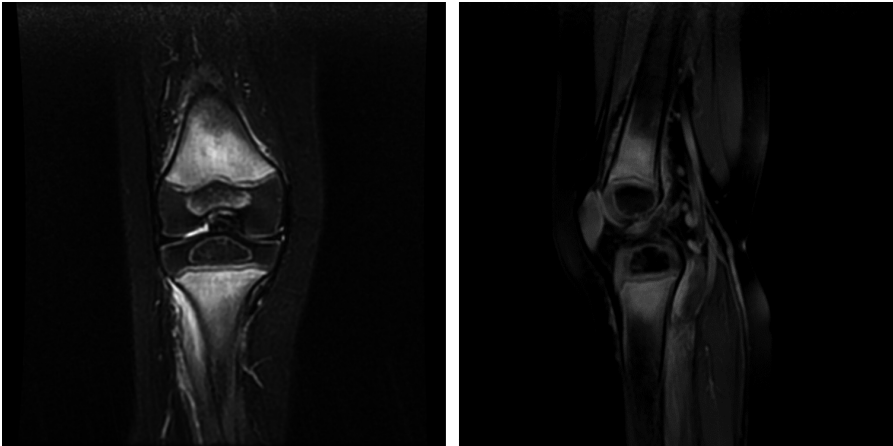


Figura 1. Immagini RM con sequenze STIR.

Discussione: La zoppia è un sintomo di frequente riscontro in età pediatrica e può sottendere uno spettro molto ampio di condizioni patologiche con una prognosi a medio e lungo termine notevolmente eterogenea.

Lo scorbuto, seppur un deficit vitaminico poco frequente nei Paesi occidentali, può evidenziarsi in pazienti con malassorbimento intestinale, disturbi dello spettro autistico, disturbi del comportamento alimentare con selettività alimentare e inadeguato *intake* di vitamine e oligoelementi.

Infatti, dal punto di vista clinico, si caratterizza per il riscontro di sintomi aspecifici tra cui irritabilità, iporesia, seguiti dalla comparsa di petecchie, gengivorragia, emartro e disturbi dello sviluppo neuroevolutivo. Tipica la postura *pithed frog* con anche e ginocchia semiflesse e comparsa di rosario scorbutico per il coinvol-

gimento osteoarticolare tardivo. Nei bambini i disturbi muscoloscheletrici, come la zoppia e il rifiuto della deambulazione, sono spesso il sintomo più evidente che portano il paziente all'attenzione del pediatra.

La diagnosi è clinica e radiologica e nel caso risulti difficoltoso il dosaggio sierico di acido ascorbico, è dirimente la risposta clinica alla terapia sostitutiva con vitamina C al dosaggio di 100-300 mg/die sino a risoluzione della sintomatologia.

Il caso clinico descritto fa riflettere sull'importanza di un'adeguata flowchart diagnostica a partire da un'accurata anamnesi, compresa l'anamnesi alimentare, esaminando tutte le cause di zoppia dalle più frequenti alle più rare. L'obiettivo è quello di identificare precocemente la condizione morbosa sottostante, avviare la terapia appropriata evitando ritardi diagnostici, esami diagnostici di secondo livello e quindi un aumento dei costi sanitari correlati.

Bibliografia di riferimento

Alqanathish JT, Alqahtani F, Alsewairi WM, Al-kenzaizan S. Childhood scurvy: an unusual cause of refusal to walk in a child. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Jun 11;13:23. doi: 10.1186/s12969-015-0020-1. PMID: 26063195; PMCID: PMC4462115.

Alten ED, Chaturvedi A, Cullimore M, Fallon AA, et al. No longer a historical ailment: two cases of childhood scurvy with recommendations for bone health providers. *Osteoporos Int*. 2020 May;31(5):1001-1005. doi: 10.1007/s00198-019-05264-4. Epub 2020 Jan 4. PMID: 31901946; PMCID: PMC7383933.

Gilley SP, Ta A, Pryor W 3rd, Roper B, et al. What Do We C in Children With Scurvy? A Case Series Focused on Musculoskeletal Symptoms. *Hosp Pediatr*. 2024 Feb 1;14(2):e98-e103. doi: 10.1542/hpeds.2023-007336. PMID: 38234212; PMCID: PMC11316608.

Kim GC, Davidson AM, Beyda RM, Eissa MA. Scurvy, abnormal MRI, and gelatinous bone marrow in an adolescent with avoidant restrictive food intake disorder. *J Eat Disord*. 2023 Mar 20;11(1):41. doi: 10.1186/s40337-023-00770-7. PMID: 36941672; PMCID: PMC10029247.

Nastro A, Rosenwasser N, Daniels SP, et al. Scurvy Due to Selective Diet in a Seemingly Healthy 4-Year-Old Boy. *Pediatrics*. 2019 Sep;144(3):e20182824. doi: 10.1542/peds.2018-2824. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31413181.

National institutes of health, office of dietary supplements. Vitamina C: Scheda informativa per i professionisti. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/> Consultato il 20/09/2019.

ALPID e CTLA4 deficiency, nomi complessi per quadri clinici ancora più complessi!

D. Lemmi¹, G. Dell'Orso^{1,2}, L. Arcuri^{1,2},
E. Massaccesi^{1,2}, M. Giarratana^{1,2}, D. Guardo^{1,2},
S. Arrigo^{1,3}, P. Terranova^{1,2}, A. Grossi^{1,4}, M. Miano^{1,2}

¹Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DiNOGMI), Genova

²IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O. Ematologia, Genova

³IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O. Gastroenterologia, Genova

⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O. Genetica e Genomica delle Malattie Rare, Genova

Introduzione: Gli errori congeniti dell'immunità rappresentano un gruppo di patologie che possono presentarsi non solo con un aumentato rischio infettivo, ma anche con manifestazioni da immunodisregolazione multisistemica e linfoproliferazione, con aumentata suscettibilità a tumori.

CTLA4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) è una proteina di membrana espressa costitutivamente dai linfociti Treg FOXP3+ e, dopo l'attivazione, dai linfociti T CD4+ e dai linfociti T CD8+. CTLA-4 compete con la molecola CD28 linfocitaria per il legame con il complesso CD80/CD86 espresso dalle *antigen presenting cells* (APCs). Il legame tra CD28 e CD80/CD86 è fondamentale per l'attivazione dei linfociti T; quindi, CTLA4 esercita un effetto di inibitorio, prevenendo un'eccessiva attivazione e mantenendo la tolleranza immunitaria. Il difetto di CTLA4 è una rara malattia congenita a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da una perdita di funzione dovuta all'aploinsufficienza della proteina.

Presentazione del caso clinico: Matteo, di 9 anni, è seguito presso il reparto di Ematologia dall'età di 3 anni, per una storia di sindrome di Evans con associazione di anemia emolitica Coombs positiva e piastrinopenia, trattate in prima linea con terapia steroidea (Prednisone al dosaggio di 1-2 mg/kg/die) ed Eltrombopag. Durante i diversi ricoveri, le indagini immunoematologiche hanno evidenziato valori nella norma per età di linfociti CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+CD16+ alle sottopopolazioni linfocitarie, non suggestive per sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) o altre specifici quadri immunodisregolatori. A causa di frequenti ricadute della piastrinopenia e dell'anemia emolitica, veniva avviata una terapia con Micofenolato mofetile con buona risposta ematologica ma senza la possibilità di duratura sospensione durante le diverse fasi della storia clinica. Infatti, dall'età di 4 anni e mezzo, in corso di terapia con Micofenolato mofetile, si osservava la comparsa di epatosplenomegalia e di un quadro clinico ed endoscopico suggestivo di malattia infiammatoria cronica intestinale Crohn-like, caratterizzato da alvo diarroico, dolore addominale ricorrente e ulcere ileali superficiali ricoperte con fibrina e con aspetto ad acciottolato. In considerazione della nota tossicità gastrointestinale del Micofenolato mofetile e dell'associazione con ricadute di sindrome di Evans, tale terapia è stata sospesa e sostituita con Sirolimus, purtroppo solo per poche settimane per il manifestarsi di un episodio di febbre associato alla comparsa di eritema nodoso, trattato con terapia steroidea, in seguito scalata fino a una dose minima efficace pari a 0,20 mg/kg/die. Allo stesso tempo, veniva avviata una terapia con Talidomide per migliorare il controllo del coinvolgimento intestinale. Tale approccio risultava efficace solo dopo un nuovo tentativo di associazione con Sirolimus, con un buon controllo sia dal punto di vista ematologico che da quello gastroenterologico. Il paziente è stato quindi mantenuto in terapia di associazione con Sirolimus, Talidomide e bassa dose di steroide fino all'età di 9 anni, quando, per la comparsa di una neuropatia sensitiva secondaria alla Talidomide, quest'ultima

veniva gradualmente ridotta fino alla sospensione. A breve distanza di tempo, per la comparsa di una recidiva di eritema nodoso, veniva proposta una nuova associazione terapeutica, affiancando il Metotrexate al Sirolimus, con una buona risposta clinica; in particolare il quadro gastrointestinale si manteneva sotto controllo, mentre si iniziava ad osservare anche una graduale riduzione delle dimensioni del fegato e della milza fino al rientro nei valori di normalità per età.

Durante i diversi ricoveri, Matteo è stato sottoposto ad analisi genetica con pannello *Next-Generation Sequencing* Immuno Ematologico, risultato negativo. A un approfondimento con analisi *Whole Genome Sequencing*, è stata evidenziata una delezione del cromosoma 2 che coinvolge il gene CTLA4, a trasmissione materna. All'anamnesi familiare, è stato evidenziato che la madre nella sua vita ha sofferto di una glomerulonefrite a lesioni minime, trattata con steroide e altri immunomodulanti, mentre il nonno materno e suo fratello hanno sviluppato entrambi un Linfoma. Alla luce di tale rilievo e della forte correlazione genotipo-fenotipo, abbiamo candidato Matteo a trattamento targeted con Abatacept, con l'obiettivo di ridurre il carico di terapie immunomodulanti e garantire un migliore controllo di malattia con una riduzione degli effetti collaterali secondari ai diversi farmaci. Durante l'ultimo ricovero abbiamo infatti provato a sospendere definitivamente la somministrazione di Methotrexate ottenendo una risposta clinica finora soddisfacente.

Conclusioni: Il difetto immunologico secondario a deficienza di CTLA4 può determinare un fenotipo complesso caratterizzato non solo dal classico aumentato rischio infettivo con infezioni respiratorie ricorrenti, ma anche da linfoproliferazione e predisposizione a tumori linfoidi, e da un'ampia variabilità di sintomi e segni da immunodisregolazione, come citopenie autoimmuni, ipogammaglobulinemia, enteropatie.

Questo disordine immunitario, pertanto, rappresenta un esempio paradigmatico di una nuova classificazione fenotipica proposta a livello internazionale, ALPID (*Autoimmune Lymphoproliferative Primary Immune Deficiency*). Questa definizione si propone di classificare quadri clinici molto eterogenei, in passato riassunti secondo la definizione generica e spesso fuorviante di ALPS-like solo sulla base dell'associazione di linfoproliferazione e citopenia autoimmune senza altri criteri specifici di ALPS.

Queste condizioni sono infatti caratterizzate da un fenotipo eterogeneo e da una penetranza incompleta che ne rendono la presentazione spesso subdola e l'identificazione complessa. Anche la gestione di queste patologie è molto complessa ed eterogenea. Per alcune di esse, è disponibile una terapia target mirata specificamente alla sostituzione della funzione proteica deficitaria ed è per questo quindi che tutte le forme di immunodisregolazione meritano una ricerca genetica allargata. Abatacept è una proteina di fusione prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante, formata dal dominio extracellulare del CTLA4, legato alla porzione Fc dell'IgG1 umana, e il suo utilizzo può permettere di correggere speci-

ficamente il difetto risparmiando terapie immunosoppressive ad ampio spettro di azione gravate da numerosi effetti collaterali.

Non è tutto (o è?) tutto Johnson quel che ulcera

D. Atti¹

¹Università degli Studi di Trieste

E., ragazza di 13 anni, accede in Pronto Soccorso per febbre con picchi sino a 40°C da due giorni e comparsa dal giorno precedente di iperemia congiuntivale bilaterale, dolore al cavo orale, ulcerazioni alle labbra e difficoltà ad alimentarsi. La notte precedente aveva assunto paracetamolo senza beneficio. La ragazza riferisce la comparsa 15 giorni prima di tosse scarsamente produttiva e faringodinia, poi migliorata. All'anamnesi non risultano precedenti patologici di rilievo, e dalla ricognizione farmacologica non emergono farmacoallergie né uso di nuovi farmaci negli ultimi mesi.

In PS E. appare in buone condizioni generali, febbrile (TC 38.7°C), con parametri vitali nella norma; si notano alle labbra numerose ulcere confluenti con secrezione purulenta, afte al cavo orale (Figura 1), pseudomembrane ed iperemia faringotonsillare. Concomitava un esantema maculo papulare non pruriginoso a tronco e arti ed iperemia congiuntivale (Figura 2).



Figura 1. Lesioni ulcerate alle labbra e afte.



Figura 2. Esantema.

L'obiettività cardiotoracica ed addominale risultava nella norma. Gli esami ematochimici mostravano un rialzo della PCR (101.6 mg/L), con emocromo, formula leucocitaria, elettroliti e funzionalità renale nella norma. E. veniva ricoverata per sospetta sindrome di Steven Johnson (SJS) e, data la mancanza di esposizione a nuovi farmaci e la presenza di sintomatologia respiratoria nella settimana pre-

cedente, si eseguiva un tampone multiplex, poi risultato positivo per *Mycoplasma pneumoniae*; posta quindi diagnosi di SJS atipica da *M. pneumoniae* si avviava terapia antibiotica con claritromicina per 7 giorni, copertura analgesica con paracetamolo ed ibuprofene, idratazione endovenosa e supporto nutrizionale con bevande ipercaloriche. È stata inoltre eseguita una valutazione oftalmologica, che è risultata nella norma e che suggeriva terapia antibiotica topica profilattica. La ragazza si è sfebbrata in terza giornata di ricovero e le condizioni del cavo orale sono progressivamente migliorate consentendole di riprendere una soddisfacente alimentazione per os. È stata successivamente dimessa in nona giornata di ricovero.

La SJS e la sua variante più grave - la necrolisi epidermica tossica (TEN) - sono condizioni rare, più tipiche dell'adulto e più frequenti nella femmina, gravi, caratterizzate da una mortalità significativa e rischio di sequele. Clinicamente si caratterizzano per una fase prodromica con sintomi costituzionali (febbre, malessere, mialgia, faringodinia), seguita dalla comparsa di un rash polimorfosimile con lesioni a coccarda che evolvono in erosioni, bolle, vescicole ed infine a necrosi con distacchi cutanei. Sono frequenti il coinvolgimento mucosale (orale, congiuntivale, nasofaringeo, anogenitale) e le complicanze sia acute (squilibri idroelettrolitici, ipotermia, sepsi, coinvolgimento renale) che a lungo termine, soprattutto oftalmologiche. SJS e TEN sono causate nella maggior parte dei casi dall'esposizione a farmaci (80%), ma anche le infezioni, soprattutto da *M. pneumoniae*, possono esserne responsabili. Tra le reazioni cutanee e mucosali da *M. pneumoniae*, tuttavia, molte si differenziano nettamente dalla classica SJS/TEN al punto che, nel 2015, fu proposta l'introduzione di una distinta entità nosologica: *Mycoplasma induced rash and mucositis* (MIRM). L'osservazione che quadri analoghi alla MIRM potessero essere causati anche da altri patogeni respiratori (soprattutto *Chlamydia pneumoniae* e virus respiratori) ha portato all'evoluzione di MIRM in *reactive infectious mucocutaneous eruption* (RIME), concetto utilizzato per descrivere tutte le reazioni cutanee e mucosali innescate da trigger infettivi. Rispetto alla SJS/TEN, MIRM/RIME colpiscono soggetti più giovani (bambini e ragazzi, età media 11.9 anni) con predominanza nel sesso maschile, e si caratterizzano per il coinvolgimento mucosale isolato o prominente rispetto a quello cutaneo, rappresentano da un'eruzione vescicolobollosa, papulare o con elementi a bersaglio soprattutto alle estremità, più raramente al tronco. La mucosa orale è la più colpita (94%), seguita dalla congiuntiva (82%) e dalla mucosa anogenitale. MIRM/RIME si distinguono poi per la minor gravità, una mortalità estremamente contenuta e la minor frequenza di sequele a lungo termine. Come per SJS/TEN, il trattamento di MIRM/RIME non è codificato da linee guida ed è sostanzialmente di supporto: controllo del dolore, *wound care*, profilassi delle infezioni, supporto nutrizionale, gestione di fluidi ed elettroliti, prevenzione di complicanze oculari. MIRM/RIME, tuttavia, possono beneficiare del trattamento antibiotico e della terapia steroidea sistemica, che sembra trovare

un maggior razionale rispetto a SJS/TEN.

Nonostante le differenze, il corretto inquadramento delle reazioni cutanee da *M. pneumoniae* può risultare controverso. Già nel 2015, quando fu introdotto il concetto di MIRM, fu osservato come il 79% dei casi che rientravano nei criteri diagnostici per MIRM presenti in Letteratura fossero inquadrati come SJS/TEN. Possiamo supporre che una tale ambiguità riguardi anche il caso di E.?

Bibliografia di riferimento

Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):239-245. doi:10.1016/j.jaad.2014.06.026.

Ramien ML, Bahubeshi A, Lara-Corrales I, et al. Blistering severe cutaneous adverse reactions in children: proposal for paediatric-focused clinical criteria. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):447-449. doi:10.1111/bjd.20063.

Shah H, Parisi R, Mukherjee E, Phillips EJ, Dodiuk-Gad RP. Update on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* Published online September 15, 2024. doi:10.1007/s40257-024-00889-6.

Il buono, il brutto e l'anafilattogeno

L. A. De Luca¹

¹Università degli Studi di Trieste

Si riporta un caso di anafilassi in seguito ad assunzione di amoxicillina-acido clavulanico, quindi di una verosimile allergia ad antibiotico, ipotesi diagnostica (o spesso auto-diagnosi) molto comune ma nella maggior parte dei casi non confermata¹.

Daniele (nome di fantasia) è un bambino di base sano che, all'età di 10 anni, si presenta per la prima volta in visita allergologica per approfondire un quadro di sospetta allergia ad amoxicillina; l'episodio che aveva portato a definire Daniele allergico a questo antibiotico risale a circa 6 anni prima, quando all'età di 4 anni aveva assunto per la prima volta amoxicillina (polvere per sospensione orale) per un'infezione respiratoria e, in seconda o terza giornata di terapia, i genitori ricordano la comparsa di angioedema alle labbra, non sono tuttavia certi delle tempistiche di insorgenza del quadro; da allora Daniele non ha più assunto amoxicillina, viene riferita invece l'assunzione di cefalosporine senza reazioni avverse. Nonostante gli elementi dubbi all'anamnesi, l'angioedema suggerisce un meccanismo IgE-mediato; vengono quindi eseguiti un prick-test con amoxicillina, che risulta negativo (ma è nota la limitata sensibilità del prick-test nel caso delle allergie a farmaci), e un test di provocazione orale (TPO) con amoxicillina; anche il TPO dà esito negativo e non viene quindi controindicata l'assunzione del farmaco. Circa un mese dopo il TPO, Daniele assume una dose di amoxicil-

lina-acido clavulanico (polvere per sospensione orale) per un quadro di polmonite e, a distanza di circa 5 minuti, presenta un quadro di anafilassi caratterizzato da vomito, edema delle labbra e della lingua, pallore, rash al dorso e distress respiratorio, per cui viene portato in pronto soccorso. Alla luce della reazione presentata e del fatto che al momento della rivalutazione i genitori ammettono di non essere sicuri che il farmaco implicato nel primo episodio descritto fosse solo amoxicillina e non la combinazione amoxicillina-acido clavulanico, si considera la possibilità di un'allergia all'acido clavulanico, condizione rara ma con una prevalenza che in alcuni studi appare comunque rilevante^{2,3}. Le ipotesi alternative, meno probabili, sono una riattivazione della sensibilizzazione all'amoxicillina avvenuta in seguito al TPO, fenomeno molto raro in particolare nei bambini, e una reazione avversa a un eccipiente presente nel farmaco^{4,5}. Daniele è risultato nuovamente negativo ai prick-test, stavolta eseguiti sia per amoxicillina che per amoxicillina-acido clavulanico; quindi, solo un nuovo TPO potrà eventualmente confermare la sospetta allergia. Questo caso evidenzia l'importanza di un'anamnesi precisa nelle reazioni avverse da farmaco e, nel caso delle reazioni avverse all'assunzione di antibiotici, la rilevanza dell'acido clavulanico.

Bibliografia

1. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic Allergy in Pediatrics. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20172497. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2497>.
2. Torres-Rojas I, Pérez-Alzate D, Somoza ML, Pfeifer AP-M, Diaz EH, Jimenez-Rodriguez TW, Sánchez JF, Ruano FJ, Blanca M, Blanca-López N. Clavulanic Acid Is a Leading Culprit Beta-Lactam in Immediate Allergic Reactions to Penicillins. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2023;15(2):201. <https://doi.org/10.4168/aaair.2023.15.2.201>
3. Ponvert C, Perrin Y, Bados, Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, Scheinmann P, De Blic J. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(4):411–418. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01169.x>.
4. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, De Blic J, Scheinmann P. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy*. 2007;62(1):42–46. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01246.x>.
5. Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone CA. Hidden Dangers: Recognizing Excipients as Potential Causes of Drug and Vaccine Hypersensitivity Reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(8):2968–2982. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.002>.

Mandibola, mascella e un bambino che saltella

S. De Pra¹

¹*Università degli Studi di Trieste*

Si presenta in Pronto Soccorso M., ragazzino di 11 anni, accompagnato dalla madre che lo porta per un dolore persistente da un mese in sede mandibolare e

mascellare bilaterale e simmetrico. Inizialmente la madre non aveva dato molto peso alla sintomatologia, ma, in seguito a una crisi di pianto del bambino nel pomeriggio, si era convinta a portarlo in ospedale. Fin da subito la mamma chiede di uscire: “Forse dottoressa con lei il bambino si aprirà di più; comunque ho già intenzione di portarlo dallo psicologo”, adducendo come ritenesse alla base della anomala sintomatologia una possibile fragilità emotiva. M. durante il colloquio però non rivela nessun evento in grado di giustificare i suoi sintomi. Obiettivamente, alla palpazione il dolore appare di tipo muscolare e non osseo; per il resto l’obiettività è muta, fatta eccezione per una difficoltà nella scrittura e alcuni movimenti ripetitivi della lingua e della bocca, nonché a livello scapolo-omerale e degli arti che disturbano tutte le prove neurologiche, riferiti non presenti in sonno. Quando interrogato a proposito, M. riferisce di soffrire di questi movimenti involontari da circa un mese, i quali, considerata la loro frequenza e intensità, potrebbero essere correlati al dolore orofacciale. Come ulteriore elemento, il bambino riferisce di aver sperimentato dolori migranti alle articolazioni (caviglia, piede, ginocchio) nelle settimane precedenti.

L’anamnesi patologica remota non è contribuyente ed in anamnesi patologica prossima solo una faringite febbrile, non trattata con antibioticoteraapia con tampone negativo per SBEGA tre mesi prima. Vengono quindi richiesti esami ematici, nella norma, eccetto per un titolo antistreptolisinico (TAS) moderatamente elevato ma isolato. Nel sospetto di corea o TIC il paziente viene quindi inviato al centro di riferimento per una consulenza neuropsichiatrica, che pone diagnosi di corea. Viene disposto il ricovero durante il quale viene eseguita un’ecocardiografia che rivela un’insufficienza mitralica moderata, non meritevole di terapia specifica. Un colloquio più approfondito porta alla luce recenti cambiamenti nel comportamento del bambino, con episodi di irritabilità e labilità emotiva e difficoltà nell’attenzione. Vista la presenza di due criteri maggiori di malattia, la cardite subclinica e la corea di Sydenham, viene posta quindi diagnosi di malattia reumatica e avviata la terapia con prednisone 50 mg/die (1 mg/kg) per contrastare gli importanti sintomi neurologici e con amoxicillina 500 mg x 2 /die al fine di eradicare l’infezione.

La terapia immunomodulante migliora rapidamente i movimenti coreici. Vista la presenza di coinvolgimento cardiaco, si avvia inoltre la profilassi secondaria con benzil-penicillina ogni 4 settimane, da proseguire fino all’età di 21 anni.

Da questo caso ho appreso due insegnamenti: dal punto di vista metodologico, ho imparato che non sempre il motivo di accesso in Pronto Soccorso è linearmente correlato alla patologia sottostante per cui tanto più il quesito è atipico, quanto più bisogna porre attenzione al contesto.

Dal punto di vista clinico ho imparato che davanti a un bambino con disturbi del movimento di difficile definizione, se sussiste anche solo il sospetto di Corea di Sydenham, l’ecocardiografia è mandatoria.

Finalmente libera... di respirare

D. Di Francesco¹

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria-Università degli studi di Napoli Federico II*

Introduzione: L'infezione da EBV è una causa frequente di infezione in età pediatrica e può presentarsi in maniera atipica con decorsi complicati.

Presentazione del caso: Si descrive il caso di B.M, età cronologica 11 anni, in sostanziale benessere clinico fino a fine agosto quando la piccola per riscontro di faringodinia in associazione ad essudato faringeo, iniziava terapia con Amoxicillina e Betametasona, Rx del torace nella norma e tampone per SBEGA negativo. Per peggioramento della sintomatologia veniva ricoverata e gli esami ematochimici mostravano: sierologia positiva per EBV neutropenia lieve, anemia e piastrinopenia. All'ecografia dell'addome riscontro di epatosplenomegalia all'ecografia del collo riscontro di linfadenopatie multiple lungo le stazioni giugulo carotidee. Per persistenza di febbre iniziava terapia antibiotica con ceftriaxone ev e Metilprednisolone. Nonostante tale terapia persisteva febbre elevata con ulteriore leucopenia e anemia e pertanto veniva trasferita presso la nostra struttura. Nel sospetto di una coinfezione di origine batterica è stata proseguita terapia antibiotica con Ceftriaxone ev con scarso beneficio clinico come documentato dalla ricorrenza degli episodi febbrili con cadenza di circa ogni 6 ore. È stato effettuato un imaging di primo e secondo livello con studio del massiccio facciale che ha evidenziato un quadro di pansinusite severa e numerosi linfonodi ascessualizzati laterocervicali. È stata introdotta terapia con Meropenem ev con netto miglioramento clinico e progressiva riduzione degli indici di flogosi fino alla negativizzazione. L'esame colturale del tampone faringeo evidenziava la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* e *S. aureus* sensibili alla terapia in atto. Ha praticato valutazione ematologica con controlli seriatati dell'emocromo che mostravano miglioramento fino a normalizzazione dei valori di piastrine e leucociti suggerendo la presenza di alterazioni secondarie alla malattia infettiva in atto.

Conclusioni: La piccola ha presentato in corso di degenza un'infezione da EBV confermata sia clinicamente sia con indagini di laboratorio presentandosi con un quadro di citopenia (perlopiù neutropenia e piastrinopenia) che ha richiesto una consulenza ematologica al fine di escludere forme tumorali sottostanti spesso associate ad EBV. Inoltre, nella mononucleosi infettiva è spesso frequente una coinfezione con altri microrganismi specie batteri (nel nostro caso *Pseudomonas aeruginosa* e *Stafilococco aureo*) che complicano l'infezione rendendo particolarmente aggressivo il quadro clinico.

Per giunta, la paziente ha assunto corticosteroidi rendendo difficile l'interpreta-

zione diagnostica e mascherando la presentazione clinica sottostante. In conclusione, quindi, è bene considerare l'eziologia batterica nelle forme complicate da EBV con storia di febbre di lunga durata scarsamente responsive ai comuni antipiretici. Infine, sarebbe opportuno introdurre il cortisone solo a diagnosi accertata evitando di incorrere in ritardi diagnostici e *failure* terapeutici.

Un lattante con respiro rapido e opacità a vetro smerigliato: è NEHL

L. Donna¹

¹Università degli Studi di Trieste

Vediamo Zeno, lattante di 8 mesi, perché presenta da almeno 4 mesi in seguito ad una bronchiolite polipnea con rumori respiratori (crepitii e fischi).

Fino a quel momento il bambino non aveva presentato alcuna problematica (in particolare non vi era stato distress respiratorio o necessità di ventilazione alla nascita). L'accrescimento staturo-ponderale e lo sviluppo psicomotorio erano regolari, e si sono mantenuti tali anche dopo l'esordio della polipnea. Un ciclo di terapia antibiotica non aveva sortito effetto.

Alla visita Zeno presentava tachipnea (FR circa 50 apm) con rientramenti sottocostali e crepitii diffusi all'auscultazione toracica a fronte di saturazione soddisfacente sul 96%; si eseguivano esami ematici - comprensivi di emocromo, indici di flogosi, sottopopolazioni linfocitarie, immunoglobuline sieriche, complemento ed anticorpi vaccinali - che erano nella norma e RX torace che non presentava anomalie; un ciclo di steroide orale dato nell'ipotesi iniziale di bronchiolite obliterante post-infettiva (*Post-infectious Bronchiolitis Obliterans* - PIBO) non sortiva beneficio.

Il piccolo viene quindi ricoverato per accertamenti. Durante la degenza si confermava il quadro di tachipnea, presente anche durante il sonno, e si effettuava TC torace che rivelava aree di *ground glass* bilaterale, principalmente a carico degli apici posteriori bilateralmente, al lobo medio a destra ed in sede mantellare bilateralmente ed alla lingula a sinistra in assenza di bronchiectasie o *air trapping* (Figura 1 e 2).

A completamento, si eseguiva analisi genetica per Fibrosi Cistica risultata negativa, poligrafia notturna che non evidenziava desaturazioni o altre anomalie di rilievo nel corso della notte, ed infine esame ecocardiografico ed ECG che risultavano nella norma escludendo segni indiretti di ipertensione polmonare. Sulla base della storia clinica e delle indagini radiologiche si delineava un quadro compatibile con un'interstiziopatia polmonare ad esordio pediatrico

(*childhood-onset interstitial lung disease* - chILD) ed in particolare con iperplasia delle cellule neuroendocrine (*NeuroEndocrine cell Hyperplasia of Infancy* - NEHI), entità patologica per la cui diagnosi - a discapito della nomenclatura - è sempre meno frequentemente necessaria la biopsia polmonare, avente evoluzione benigna che, differentemente dalla PIBO, non richiede terapia cortisonica o immunomodulante ma per cui può rendersi necessaria ossigenoterapia di supporto soprattutto in corso di eventi infettivi; per tali motivi Zeno veniva dimesso senza impostare alcuna terapia e con un piano di follow-up pneumologico.

Nel caso di Zeno, la presenza di una infezione respiratoria ravvicinata all'esordio dei sintomi si presentava come un fattore confondente, maggiormente tipico della storia di PIBO; tale diagnosi è stata tuttavia esclusa dalla presentazione radiologica che per orientare ad una PIBO avrebbe richiesto la presenza di intrappolamento di aria (*air trapping*), aree a densità variabile (*mosaic attenuation*) e ispessimento bronchiale anziché le aree a vetro smerigliato (*ground glass*) proprie invece della NEHI.

Come brevemente accennato nella descrizione del caso, la NEHI è una condizione rientrante nell'eterogeneo gruppo delle chILD, rare patologie interstiziali pediatriche caratterizzate da anomalie radiologiche e squilibrio negli scambi di gas. In particolare, la NEHI coinvolge le cellule neuroendocrine polmonari, sottopopolazione di cellule epiteliali deputate alla regolazione del tono bronchiale e del metabolismo polmonare attraverso la secrezione di sostanze quali serotonina, bombesina e calcitonina. Le alterazioni causative e i meccanismi patogenetici che determinano l'iperplasia di queste cellule non sono chiaramente identificati, ma una volta che questa si verifica si producono alterazione della dinamica respiratoria e della ventilazione. Un recente studio osservazionale francese che ha analizzato una casistica nazionale di NEHI risalenti agli ultimi 20 anni ha evidenziato che la NEHI ha esordio clinico sempre prima dei 12 mesi di vita ed è caratterizzata principalmente da tachipnea - presente nella totalità dei casi - alterazione della dinamica respiratoria con rientramenti - presenti in circa l'80% dei casi - crepitii auscultatori e ipossiemia - presenti entrambi in circa il 50% dei casi. L'esame strumentale di riferimento deve essere la TC torace poiché in tutti i casi di NEHI erano sempre evidenti opacità a vetro smerigliato coinvolgenti almeno lobo medio e lingua. La biopsia polmonare, accertamento diagnostico largamente utilizzato in passato, è oggi da riservare ai casi più problematici tenendo presente che comunque la presenza di iperplasia delle cellule neuroendocrine si può riscontrare anche in altre patologie interstiziali e che l'assenza non esclude la NEHI per via della eterogenea disposizione delle cellule neuroendocrine stesse. Tra gli altri strumenti diagnostici, il lavaggio broncoalveolare non è dirimente, potendo evidenziare normale cellularità o alveolite macrofagica. Infine, tra le raccomandazioni del protocollo europeo per la diagnosi

e il trattamento delle malattie interstiziali polmonari nel bambino c'è l'esecuzione di un test genetico per escludere disordini del surfactante. Quanto al trattamento, le evidenze dimostrano l'utilità di un supporto di ossigeno in relazione ai valori di saturazione, di garantire adeguato nutrimento e di prevenire patologie infettive. L'utilità degli steroidi sistemici nel migliorare l'evoluzione della patologia è stata negata da alcuni studi non randomizzati. La prognosi della NEHI è benigna, sebbene molti pazienti necessitino di assumere ossigeno per mantenere adeguati valori di saturazione; a tal proposito, nella stessa coorte di pazienti dello studio osservazionale francese, i pazienti che hanno necessitato ossigeno a seguito della diagnosi superano l'80% ma la maggior parte di essi non lo necessitava più ai 5 anni di vita. Inoltre, un progressivo miglioramento radiologico con riduzione di estensione ed intensità delle aree a vetro smerigliato è evidente in più della metà dei pazienti testimoniando una progressiva stabilizzazione della funzionalità polmonare con la crescita del paziente.

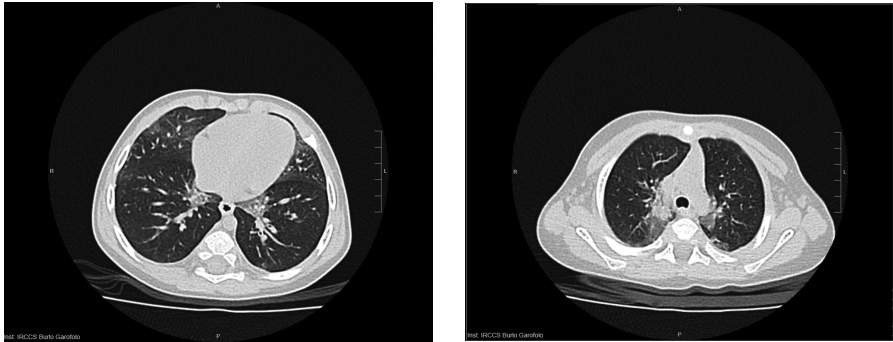


Figura 1 e 2. Immagini TC Torace che mostrano le tipiche aree a vetro smerigliato.

Bibliografia di riferimento

- Bush A, Cunningham S, de Blic J et al (2015) European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 70(11):1078-1084.
- Dervaux, M., Thumerelle, C., Fabre, C. et al. Long-term evolution of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: the FRENCHI findings. *Eur J Pediatr* 182, 949-956 (2023).
- Deterding, R.R., Pye, C., Fan, L.L. and Langston, C. (2005), Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr. Pulmonol.*, 40: 157-165.
- Fabre, C., Thumerelle, C., Dervaux, M. et al. French national cohort of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (FRENCHI) study: diagnosis and initial management. *Eur J Pediatr* 181, 3067-3073 (2022).
- Lukkarinen H, Pelkonen A, Lohi J, et al Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children *Archives of Disease in Childhood* 2013;98:141-144.

Quando il trauma cranico non causa emorragia ma trombosi

M. Failla^{1,2}, S. Dal Bo¹, S. Bloise¹, C. Romeo³, F. Marchetti^{1,4}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna

³SSD di Neuroradiologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Caso clinico: Bambino di 5 anni giunge in Pronto Soccorso per trauma cranico dopo caduta dal secondo gradino della scala di casa, senza perdita di coscienza. Dopo 10 minuti dal trauma riferita ipoacusia dell'orecchio sinistro e nausea, con risoluzione spontanea in pochi minuti. L'esame obiettivo neurologico era nella norma; alla visita era presente un ematoma superficiale in sede occipito-parietale sinistra. Il bambino ha presentato in tarda serata e la mattina del giorno successivo due episodi di vomito con cefalea con riscontro obiettivo di un quadro importante di ematoma in sede parietale. È stata eseguita TC cranio/encefalo con riscontro di linea di frattura della squama occipitale sinistra che si estendeva caudalmente alla sutura petro-occipitale e alla mastoide, con riscontro di una sottile componente trombotica parietale localizzata sul versante osseo del seno sigmoideo sinistro (Figura 1 e 2).

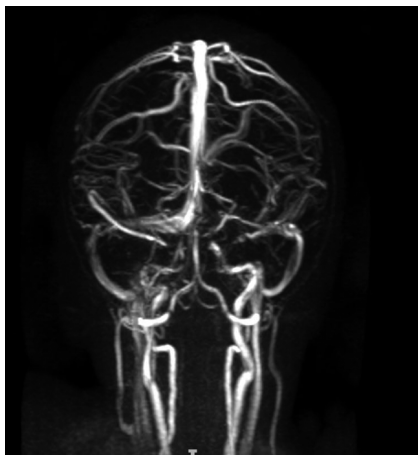


Figura 1.

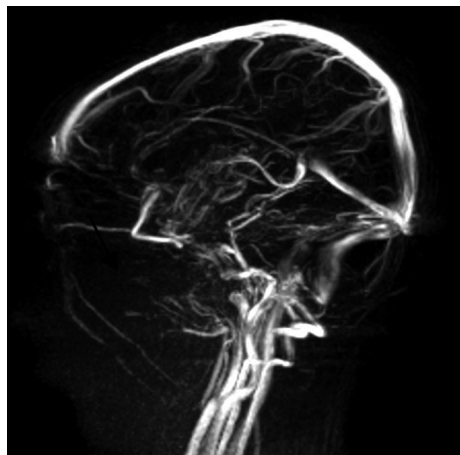


Figura 2.

A 24 ore di distanza la TC di controllo risultava invariata rispetto alla precedente. La RMN encefalo e angio-RMN confermavano un difetto di segnale in corrispondenza del seno sigmoideo, in contiguità alla nota frattura, da probabile trombosi parziale. Non è stata posta indicazione all'intervento neurochirurgico.

In anamnesi familiare riferita storia di poliabortività della madre con riscontro di mutazione MTHFR in eterozigosi, nonna materna con storia di frequenti episodi di trombosi venosa profonda degli arti inferiori. Sono stati esclusi nel bambino possibili fattori di rischio protrombotici (omocisteina nella norma, LAC negativo, esclusi deficit di antitrombina III, proteina C, S, mutazione del fattore V di Leiden). È stata iniziata terapia anticoagulante con enoxaparina (2000 UI una volta al giorno sottocute). Dopo 5 giorni, è stata sostituita con il rivaroxaban (nuovo anticoagulante orale), che ha proseguito a domicilio con ottima compliance. È ancora in corso il follow-up che prevede la prosecuzione della terapia anticoagulante orale per 2 mesi, con successiva rivalutazione di immagine con la RM encefalo.

Discussione: La complicità più prevedibile e temibile del trauma cranico è l'emorragia (di solito subdurale) ed è molto infrequente osservare invece un evento trombotico che ovviamente ha una osservazione e gestione completamente diversa. Sia il quadro emorragico che quello più raro trombotico hanno come aspetto clinico comune dei possibili segni clinici (cefalea, vomito, sonnolenza, neurologici focali) che possono fare pensare ad una complicità post-traumatica e che richiedono, quando presenti per la loro intensità e durata, l'esecuzione di una diagnostica per immagini (la TAC). In letteratura non è definita la reale incidenza di eventi trombotici dei seni venosi successivi ad un trauma e sembra essere sottostimata. La presenza di ematoma esterno e di frattura cranica è di frequente riscontro in presenza di un evento trombotico (come nel nostro caso), così come la concomitanza, in presenza di una trombosi di un seno cerebrale (più spesso il laterale), di un quadro emorragico (spesso subdurale). Nel nostro caso la trombosi ha riguardato il seno sigmoideo. Più in generale, nell'ambito dei casi di trombosi cerebrale in età pediatrica la causa post-traumatica risulterebbe essere complessivamente rara, pari al 3-4% dei casi.

In letteratura non c'è un consenso unanime su come gestire un evento trombotico dei seni cerebrali dopo un trauma. Ci sarebbe una indicazione ad eseguire la terapia anticoagulante, in prima istanza con l'eparina a basso peso molecolare, soprattutto in presenza di un carattere evolutivo (clinico e/o per immagini) e che non ha un concomitante quadro emorragico.

L'approvazione dell'inibitore diretto del fattore Xa, il rivaroxaban, ha cambiato il panorama dei farmaci anticoagulanti nei bambini e trova indicazione, dai neonati a termine fino all'adolescente, dopo un trattamento iniziale di almeno 5 giorni con terapia anticoagulante iniettabile. Ha indubbi vantaggi rispetto all'uso della terapia anticoagulante convenzionale con il warfarin.

Messaggi chiave:

- Il trauma cranico non dà come complicità possibile un quadro di sola emorragia cerebrale, ma anche quello, anche se raramente, di trombosi dei seni venosi. Spesso è concomitante una frattura della teca cranica. È una diagnosi che può

essere sottostimata, spesso asintomatica, ma a volte con diversi livelli di gravità e di possibile evoluzione clinica non favorevole.

- La terapia anticoagulante può contribuire a ridurre l'evoluzione peggiorativa delle complicanze ma non c'è un consenso unanime sul suo utilizzo in tutti i casi; sembra essere ragionevole in quelli sintomatici e/o in presenza di una evoluzione del processo trombotico in una immagine di controllo tramite TAC che è consigliabile a distanza di 24-48 ore.

Bibliografia di riferimento

Awad AW, Bhardwaj R. Acute post-traumatic pediatric cerebral venous thrombosis: Case report and review of literature. *Surg Neurol Int* 2014;5:53.

Iacono A, Cacciatore E, Serafini M, Maggiore G. Un trauma cranico con trombosi venosa. *Medico e Bambino Pagine Elettroniche* 2018;21(10).

Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020 Jan;7(1):18-e27. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4.

Meira Goncalves J, Carvalho V, Cerejo A, Polónia P, Monteiro E. Cerebral Venous Thrombosis in Patients With Traumatic Brain Injury: Epidemiology and Outcome. *Cureus*. 2024;16(3):e55775. doi: 10.7759/cureus.55775.

Ochiai K, Nishiyama K. Post-traumatic cerebral sinus thrombosis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(2):e239783. doi: 10.1136/bcr-2020-239783.

Clostridioides difficile: trattare o non trattare al sotto dei due anni di età?

F. Casabona¹, C. Russo¹, M. Mariani², C. Contratto¹,
R. Luongo¹, A. Mesini^{1,2}, E. Castagnola²

¹DINO GMI (Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili), Università di Genova, Genova, Italia

²UOC Malattie Infettive, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

Razionale dello studio: Il *Clostridioides difficile* (CD) rappresenta la causa infettiva più frequente di diarrea da antibiotici. I bambini, soprattutto quelli al di sotto dei due anni di età, sembrerebbero protetti dallo sviluppo di manifestazioni cliniche, rimanendo portatori asintomatici.

Ciò è dovuto probabilmente all'assenza del recettore per la tossina A nell'intestino. La colonizzazione inizia dopo la nascita con un picco intorno ai 6-12 mesi (>40%) e diminuisce progressivamente in età adulta (1-3%).

Obiettivi dello studio: Confrontare le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e l'eventuale trattamento antibiotico nei pazienti con infezione da CD, confrontando i pazienti di età < 2 e ≥ 2 anni.

Materiali e metodi: Sono stati raccolti i campioni di feci risultati positivi per

la ricerca della tossina di CD dal 01/01/2018 al 31/05/2023. Per ciascun paziente sono stati raccolti i dati clinici, di laboratorio e le eventuali terapie eseguite. Sono stati confrontati tra loro i pazienti <2 e ≥ 2 anni di età.

Risultati: Nel periodo di studio sono stati identificati 286 campioni di feci positive per la ricerca di CD, i dati clinici, di laboratorio e terapeutici erano disponibili per 252 pazienti. La Tabella 1 descrive le caratteristiche dei due gruppi. L'età mediana era 14 mesi (IQR 9 mesi) nel gruppo <2 e 84 mesi (≈ 7 anni, IQR 14 mesi) nel gruppo ≥ 2 anni. Presentavano manifestazioni gastrointestinali l'80,7% dei bambini <2 vs. l'81,5% ≥ 2 anni. Il trattamento antibiotico è stato prescritto ai pazienti sintomatici e con fattori di rischio per enterite da CD (comorbilità, precedente esposizione ad antibiotici, chemioterapici...). In particolare, sono stati sottoposti a trattamento il 70,8% dei pazienti <2 vs. il 92% ≥ 2 anni.

In entrambi i gruppi la vancomicina è stata la terapia più utilizzata (55,4% <2 vs 65,8% ≥ 2 anni). Dopo l'avvio della terapia antibiotica la risoluzione dei sintomi è stata più rapida nei bambini <2 (mediana 2 giorni, IQR 4.25 giorni) vs. ≥ 2 anni (mediana 3 giorni, IQR 4).

Conclusioni: La terapia antibiotica è stata prescritta in percentuale minore nei pazienti <2 anni (<0.001), dato in linea con le indicazioni di letteratura. Tuttavia, entrambi i gruppi hanno sviluppato diarrea in proporzione simile, con rapida risoluzione della stessa dopo l'avvio della terapia antibiotica. Ciò suggerisce che il CD possa indurre diarrea anche nei bambini <2 anni. Sono necessari ulteriori studi per valutare il ruolo patogenetico del CD nei pazienti di età <2 anni e gli eventuali risvolti in ambito terapeutico.

	< 2 anni	≥ 2 anni	p
Totale pazienti	65	187	
Età (mesi; mediana, IQR)	18,9	84,14	
Sesso			
Femminile (n, %)	23,38.5%	83,44.4%	0.406
Maschile (n, %)	40,61.5%	104,55.6%	
Manifestazioni Cliniche			
Sintomatologia GI (n, %)	53,81.5%	151,80.7%	0.889
GB/mmc (mediana, IQR)	10360,6370	6390,7600	< 0.001
N/mmc (mediana, IQR)	4445,5158	347,5180	0.322
PLT (*103/mmc; mediana, IQR)	298,182	245,275	< 0.008
PCR (mg/dl; mediana, IQR)	0.83,4.04	1.84,4.86	0.302
PCT (ng/ml; mediana, IQR)	0.34,1	0.76,3.33	0.226

	< 2 anni	≥ 2 anni	p
Comorbidità			
Neoplasia ematologica (n, %)	12, 18.5%	62, 33.2%	< 0.001
TMO (n, %)	3, 4.6%	16, 8.6%	
Trapianto di organo solido (n, %)	0	3, 1.6%	
Malattia infiammatoria cronica intestinale (n, %)	1, 1.5%	26, 13.9%	
Fibrosi cistica (n, %)	7, 10.8%	17, 9.1%	
Chirurgia (n, %)	12, 18.5%	24, 12.8%	
Precedentemente sano (n, %)	17, 26.2%	15, 8%	
Altro, non classificabile (n, %)	13, 20%	24, 12.8%	
Caratteristiche dell'episodio			
Coinfezione virale (n, %)	4, 6.2%	7, 3.7%	0.481
Terapia antibiotica nelle 12 settimane precedenti (n, %)	42, 64.6%	129, 69%	0.516
Con fluorochilononi (n, %)	0	12, 6.4%	0.04
Chemioterapia nelle 12 settimane precedenti (n, %)	13, 20%	71, 38%	0.009
Trattamento			
Sottoposti a trattamento per CD (n, %)	46, 70.8%	172, 92%	< 0.001
Metronidazolo (n, %)	9, 13.8%	33, 17.6%	
Vancomicina (n, %)	36, 55.4%	123, 65.8%	
Fidaxomicina (n, %)	0	0	
Terapia di combinazione	1, 1.5%	16*, 8.6%	
Outcome			
Trasferimento in USI/UTI (n, %)	2, 3.1%	9, 4.9%	0.733
Necessità di intervento chirurgico (n, %)	1, 1.5%	2, 1.1%	1.000
Durata dei sintomi dopo avvio di terapia antibiotica (giorni; mediana, IQR)	2, 4.25	3, 4	0.054

Legenda:

IQR, scarto interquartile; GI, gastrointestinali; GB, globuli bianchi; N, neutrofilii; PLT, piastrine; PCR, proteina C-reattiva; PCT, procalcitonina; TMO, trapianto di midollo osseo; CD, Clostridioides difficile; USI, unità di terapia semi-intensiva; UTI, unità di terapia intensiva.

*di cui 4 pazienti sono stati trattati anche con fidaxomicina.

Tabella 1.

La sindrome uremico-emolitica e le sue complicanze: un raro caso di colangite secondaria

F. Visconti^{1,2}, C. Pironi^{1,2}, C. La Scola²,
R. Pillon², I. Alberici², A. Pasini²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bologna "Alma Mater Studiorum", Bologna*

²*Unità Pediatria. IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna*

Background: La sindrome uremico emolitica (SEU) da E.Coli produttore di tossina-Shiga (STEC) è tra le cause più frequenti di insufficienza renale acuta nell'età pediatrica. Le principali complicanze extrarenali potenzialmente fatali sono encefalopatia, cardiomiopatia, pancreatite ed enterocolite ischemica. In letteratura sono descritti rarissimi casi di colangite secondaria a SEU, caratterizzati da progressione del danno epatico e correlati a prognosi sfavorevole, fino al trapianto epatico.

Case report: Bambina di 11 mesi che accede in PS per vomito, diarrea ed oligo-anuria. Per riscontro di anemia, piastrinopenia ed insufficienza renale acuta viene posto il sospetto di SEU, confermato dall'identificazione di STEC O26 (film-array su feci). Ricoverata in RIA, viene intubata e sottoposta a CVVH, per otto giorni. Durante la degenza ha sviluppato un quadro di insufficienza respiratoria da vHAP precoce, con necessità di supporto respiratorio prolungato. Successivamente è comparso un quadro di epatite acuta colestatica (AST 302 u/l, ALT 421 u/l, GGT 1096 u/l), con screening autoimmunitario negativo e positività per HHV-6. Fegato ecograficamente ai limiti superiori, ecostruttura finemente disomogenea. Progressiva riduzione delle transaminasi (con GGT persistentemente alterate) e normalizzazione di funzione renale, piastrine ed emoglobina. Dopo 2 mesi nuovo rialzo degli indici di colestasi (GGT 1048 u/l), per cui esegue colangio-RM: "lieve ispessimento concentrico delle pareti del coledoco, lieve ectasia nella sua porzione intermedia ed edema circostante.", escludendo la possibilità che il quadro di rapida evoluzione sia da imputare a coledocolitiasi. Successivamente, per comparsa di prurito iniziata terapia con rifampicina. Considerati gli indici di colestasi costantemente elevati e la lieve epatosplenomegalia viene eseguita biopsia epatica: "spazi portali sede di diffusa espansione fibrosa e marcata proliferazione duttulare biliare marginale con numerose immagini di colangite granulocitaria. Epatociti monomorfi con focali aspetti di metaplasia biliare". L'indagine tramite WES trio per colangiti familiari risulta negativa. Si segnala inoltre una graduale ma progressiva riduzione delle piastrine, riconducibile al sequestro splenico. A circa due anni dall'esordio: AST 120 u/l, ALT 111

u/l, GGT 215 u/l, piastrinopenia (80.000/mmc) associata ecograficamente ad epatomegalia, diffusa iperecogenicità degli spazi portali e splenomegalia (diametro bipolare 13cm).

Conclusioni: Avendo escluse le cause primitive, possiamo ipotizzare che la bambina presenti un raro caso di colangite ed ipertensione portale secondaria a SEU, verosimilmente riconducibile al danno ischemico dei dotti epatobiliari, determinato dalla microangiopatia trombotica e dalle condizioni critiche iniziali. L'andamento clinico-laboratoristico e strumentale ha mostrato una progressione del danno epatico, in accordo con la letteratura che indica una prognosi sfavorevole.

Bibliografia di riferimento

Matthies J, Hünslers C, Ehren R, Volland R, Körber F, Hoppe B, Weber LT, Habbig S. Extrarenal Manifestations in Shigatoxin-associated Haemolytic Uremic Syndrome. *Klin-Padiatr.* 2016 Jul.

Urushihara N, et al. Secondary sclerosing cholangitis and portal hypertension after O157 enterocolitis: Extremely rare complications of hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr Surg.* 2001 Dec.

Cefalea e vomito, a pensar male spesso ci si azzecca

F. Zanin¹

¹*Università degli Studi di Trieste*

Tommaso è un bambino di 11 anni che giunge in PS per recente comparsa di intensa cefalea in sede occipitale e dolore al collo. Dall'anamnesi emerge una storia di cefalea ricorrente della durata di circa 6 mesi, caratterizzata da episodi di breve durata, a risoluzione spontanea e con buona risposta ai comuni analgesici.

Tuttavia, nelle ultime settimane le cefalee si sono fatte sempre più frequenti e talvolta associate ad episodi di vomito. In ultimo vengono riferite in questi giorni faringodinia e rinorrea, e una familiarità per cefalea primaria (la madre soffre di emicrania con aura visiva).

I parametri vitali sono nella norma, l'obiettività generale e neurologica è completamente silente, eccezion fatta per una palpabile contrattura bilaterale del muscolo trapezio. Si dimette con diagnosi di cefalea-tensiva. Il giorno successivo si ripresenta alla nostra attenzione per comparsa di cefalea al mattino associata a vomito. Durante l'osservazione non si registrano altri episodi di vomito e la cefalea risponde bene all'antidolorifico. Si programmano per la giornata successiva degli approfondimenti diagnostici.

Alla visita specialistica neurologica l'esame obiettivo si riconferma essere nella norma, inoltre dal colloquio con Tommaso emergono degli elementi riconducibili

ad uno stato d'allarme ansioso che potrebbero giustificare gli episodi di cefalea; pertanto, si tranquillizza la madre e si prescrive una RMN encefalo a completamento dell'indagine. Qualche ora dopo Tommaso esegue una visita oculistica con esame del *fundus oculi*, si evidenzia la presenza di papilledema e una minima aerea di atrofia retinica; si pensa in prima ipotesi ad un pseudopapilledema di Drusen. Si completa lo studio con OCT ed Eco bulbare B-scan che confermano una papilla ottica rilevata e un diametro della guaina del nervo ottico aumentata. Infine, nei giorni successivi Tommaso si sottopone alla RMN encefalo che documenta una voluminosa lesione espansiva in fossa cranica posteriore a partenza cerebellare sinistra con componente solida e cistica, idrocefalo triventricolare con segni di trasudazione endominale.

Alla luce del nuovo referto il bambino viene inviato ai colleghi dell'oncoematologia e infine ai neurochirurghi per il ricovero. La biopsia della lesione conferma la presenza di un astrocitoma pilocitico.

Tommaso si sottopone pertanto ad intervento di neurochirurgia che si conclude con la completa asportazione della massa tumorale e ottima ripresa clinica nelle giornate successive.

L'astrocitoma rappresenta il 17-20% di tutti i tumori del SNC pediatrici e 1/3 dei tumori della fossa cranica posteriore; spesso esordisce tra i 3 e i 10 anni, presentandosi più frequentemente nella sua variante pilocitica. La prognosi è condizionata in primis dall'istotipo della neoplasia e dell'età d'insorgenza.

Nel caso dell'astrocitoma, la chirurgia completa, laddove possibile, risulta quasi sempre curativa. Purtroppo, il quadro di presentazione di una neoformazione è del tutto aspecifico; per ridurre il rischio di mancate diagnosi è necessario condurre una visita medica accurata per cercare possibili *red flags* associate a cefalea. Le alterazioni neurologiche e il vomito sono fra i sintomi con il maggior valore predittivo di LTH (*life-threatening headache*); al contrario il dolore in sede occipitale e i risvegli notturni, se isolati, non sono elementi di allarme.

Questo caso mi ha insegnato l'importanza di considerare sempre l'ipotesi di cefalee associate a patologia grave, sebbene l'incidenza sia bassa, indagando con cura la possibile presenza di *red flags*. Se di fronte ad un sospetto ragionevole, non ritardare l'esecuzione di un approfondimento radiologico, anche in urgenza, per evitare ritardi o mancate diagnosi.

Bibliografia di riferimento

Conti, R.; Marta, G.; Wijers, L.; Barbi, E.; Poropat, F. Red flags Presented in Children Complaining of Headache in Paediatric Emergency Department. *Children* 2023, 10, 366. <https://doi.org/10.3390/children10020366>.

F. Guida, C. Biagi, S.F. Spinedi, R. Masetti, I. Corsini. Quando la cefalea è un campanello di allarme. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2019;22(26) https://www.medicoebambino.com/?id=PPT1907_550.html.

BRIC O PFIC?

E. Gibellato¹, R. S. Lauriola¹, L. D'Antiga²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Milano-Bicocca, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*

²*Epatologia e Trapianti pediatrici, Bergamo*

Vi presentiamo il caso di A, un bambino di 9 anni di origini moldave, genitori di origine moldava in apparente buona salute e due fratelli sani (una sorella di 31 anni e un fratello di 24 anni). A. si presentava presso il nostro PS direttamente dalla Moldavia per un quadro di ittero cutaneo e sclerale marcato e di prurito intenso che sarebbe esordito circa due mesi prima. I genitori ci riferivano un recente ricovero in Moldavia dove A. avrebbe eseguito degli esami ematici con riscontro di iperbilirubinemia marcata (valore massimo bilirubina diretta 15.8 mg/dl), e tre cicli di plasmaferesi terapeutica senza riduzione dei valori di bilirubina. I genitori ci portavano in visione le immagini di una colangio-RMN che escludeva potenziali cause anatomiche di ittero ostruttivo.

In PS A. si presentava in buone condizioni generali; riscontravamo effettivamente la presenza di ittero cutaneo e sclerale marcato e lesioni da grattamento diffuse soprattutto agli arti inferiori. Alla visita l'addome risultava ben trattabile in toto con fegato appena palpabile all'arcata costale. Venivano eseguiti degli esami ematici urgenti che confermavano l'iperbilirubinemia marcata (bilirubina totale 20.1 mg/dl, diretta 14.9) ed evidenziavano un allungamento dell'INR (2.0) e un quadro di ipertransaminasemia (AST 105 U/L, ALT 94 U/L) mentre la fosfatasi alcalina e le gammaGT risultavano nella norma. Veniva inoltre eseguita un'ecografia addominale con riscontro di fegato dimensionalmente ai limiti superiori ad ecostruttura omogenea minimamente iperecogena, in assenza di lesioni focali circosccrivibili, colecisti poco distesa a pareti sottili con vie biliari non dilatate e milza con diametro bipolare di circa 12,6 cm con ecostruttura omogenea. Veniva avviata terapia endovenosa con vitamina K e terapia con acido ursodesossicolico e A. veniva ricoverato presso il reparto di Epatologia e Gastroenterologia pediatrica del nostro centro per le cure e gli accertamenti del caso.

Durante il ricovero grazie all'ausilio di un mediatore culturale riuscivamo ad approfondire la storia anamnestica di A.: i genitori ci riferivano una gravidanza normodecorsa in assenza di colestasi gravidica e un ricovero a 3 settimane di vita per iperbilirubinemia dndd con apparente risoluzione spontanea. Ci riferivano inoltre la presenza di episodi ciclici di prurito a partire dai 4 anni di età, anche in questo caso con apparentemente risoluzione spontanea degli stessi.

All'ingresso in reparto veniva proseguita la terapia con acido ursodesossicolico e vitamina K impostata in PS. Venivano inoltre ripetuti degli esami ematici che

mostravano un ulteriore incremento dei valori di bilirubina totale e diretta (valore massimo bilirubina totale 27.8 mg/dl, diretta 20.8 mg/dl) e degli acidi biliari (valore massimo 535 micromol/L) con valori di gammaGT e fosfatasi alcalina nella norma. Per presenza di prurito intenso veniva avviata anche terapia con rifampicina con parziale beneficio sulla sintomatologia. Venivano quindi programmati una serie di accertamenti diagnostici volti a inquadrare il quadro clinico di epatopatia colestatica. In particolare, venivano eseguite sierologie virali e dosaggio delle viremie dei principali virus epatotropi che risultavano compatibili con progressiva infezione da CMV e EBV (per il resto negative). Eseguiamo il dosaggio dell'alfa-1 antitripsina che risultava nella norma e ripetevamo un'ecografia addominale che si confermava nella norma eccetto per la minima iperecogenicità del parenchima epatico. Dopo aver visionato le immagini della colangio-RMN eseguita in Moldavia insieme ai nostri colleghi radiologi durante riunione multidisciplinare decidavamo di soprassedere alla ripetizione dell'indagine. A completamento diagnostico, nel sospetto clinico e biochimico di ittero colestatico di origine epatocellulare, veniva quindi eseguita una biopsia epatica che mostrava un quadro di colestasi di tipo non meccanico con bilirubinostasi ed aspetti di iniziale duttopenia, il cui reperto morfologico risultava suggestivo in prima ipotesi per malattia colestatica epatica su base genetica del tipo colestasi intraepatica familiare progressiva. A conferma della diagnosi veniva eseguito su A. e i suoi genitori l'indagine genetica WES trio, il cui risultato preliminare evidenziava la presenza di una mutazione in eterozigosi composta del gene ABCB11, patogenetica per PFIC2 (colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 2). Agli esami ematici seriatati eseguiti durante la degenza si assisteva a un progressivo calo spontaneo dei valori di bilirubina totale e diretta (bilirubina totale pari a 12.59 mg/dl, diretta 9.8 mg/dl) e degli acidi biliari (388.6 micromol/L), con fosfatasi alcalina e gammagt sempre nella norma e transaminasi e coagulazione nella norma. Si assisteva a un progressivo miglioramento del prurito e del quadro di ittero e subittero sclerale. Si decideva pertanto di soprassedere all'esecuzione di un ulteriore ciclo di plasmateresi terapeutica e all'avvio della terapia con inibitori del trasportatore ileale degli acidi biliari e A. veniva dimesso con indicazione a proseguire la terapia con acido ursodesossicolico e rifampicina. Programmavamo un controllo ambulatoriale presso il nostro Day Service di epatogastroenterologia con nuovo dosaggio dei valori di bilirubina a una settimana dalla dimissione per verificare la loro ulteriore discesa.

La colestasi intraepatica ricorrente benigna (BRIC) è una malattia epatica ereditaria caratterizzata da episodi intermittenti di colestasi intraepatica, di solito senza un'evoluzione verso un danno epatico cronico. Si ritiene che faccia parte di uno spettro clinico di disturbi colestatici intraepatici, che varia dagli attacchi intermittenti lievi nella BRIC alla colestasi grave, cronica e progressiva della colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC). In queste patologie il danno epatico è correlato ad un difetto di trasporto degli acidi biliari nella bile, che pro-

voca marcata ritenzione delle componenti biliari nel fegato e il loro passaggio nel sangue con ittero, prurito e sofferenza epatica con infiammazione e fibrosi. Nel caso della BRIC il primo episodio colestatico può verificarsi a tutte le età; comune è l'esordio prima dei 20 anni. I pazienti presentano attacchi di intenso prurito e ittero, che possono durare settimane o mesi, prima di risolversi spontaneamente, come nel caso di A. Nell'intervallo tra i diversi episodi i pazienti sono asintomatici e l'intervallo tra gli attacchi varia da mesi ad anni. I fattori scatenanti la colestasi non sono ancora del tutto noti, ma sono stati implicati i contraccettivi orali, le infezioni virali e la gravidanza. La diagnosi si basa sulla storia clinica (almeno 2-3 episodi di colestasi), sulla biochimica sierica (livelli sierici bassi-normali di colesterolo e di gamma-GT, livelli sierici elevati di acidi biliari totali e livelli elevati di bilirubina coniugata durante gli episodi), sulla colangiografia (che mostra doti biliari intra- ed extraepatici normali), sull'istologia epatica (che rivela colestasi intraepatica associata a una struttura epatica normale) e sull'analisi immunoistochimica (colorazione assente o ridotta di BSEP nella maggior parte dei pazienti con BRIC2). Le analisi molecolari confermano la diagnosi e permettono di distinguere i diversi sottotipi; sia la BRIC1 che la BRIC2 sono trasmesse come carattere autosomico recessivo. La presa in carico è per lo più sintomatica: la rifampicina e la colestiramina possono ridurre il prurito e indurre la remissione di un episodio colestatico e in alcuni casi la plasmaferesi può essere una scelta terapeutica. La prognosi è di solito buona e, con il passare del tempo, si riduce la frequenza degli attacchi, ma è comunque stata segnalata la progressione dalla BRIC alla PFIC e alla cirrosi, a indicare, al di là delle classificazioni, un continuum clinico tra le diverse condizioni. Il caso di A. mi ha ricordato che la clinica è spesso più ampia e complessa dei nostri tentativi di classificazione delle patologie e mi ha insegnato che di fronte a una storia caratterizzata da episodi di colestasi ricorrenti è sempre bene pensare alle cause di ittero epatocellulare (e quindi alla BRIC...che forse è una PFIC!).

Una crisi convulsiva al profumo di mentolo: il pericolo nascosto dei rimedi da banco

G. Pietrolati^{1,2}, V. Camelli², F. Di Florio²,

V. F. Lombardo², L. S. Altomare², C. Gizzi²

1Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

2UO Pediatria, Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi, Bologna

Caso clinico: Una ragazza di 14 anni viene condotta in Pronto Soccorso Pediatrico (PSP) per un primo episodio di crisi convulsiva in veglia e in apiressia avvenuto a domicilio. L'episodio critico viene descritto dalla madre con caratteristiche tonico-cloniche generalizzate, di durata inferiore a 2 minuti e a

risoluzione spontanea con successivo stato post-critico. All'arrivo in PSP la ragazza si presenta vigile e reattiva in assenza di segni neuropatologici acuti in atto. In ambulanza e in PSP presenta episodi di vomito, caratterizzati da un forte odore mentolato. In anamnesi non emergono patologie di rilievo, se non un disturbo dello spettro autistico non verbale. Per il particolare odore mentolato del vomito e in seguito al confronto anamnestico con la madre, si sospetta l'ingestione dell'unguento Vick® VapoRub™, presente nell'abitazione della paziente e ritrovato dalla madre fuori dal cassetto dei farmaci. Contattato il Centro Anti Veleni, viene confermata la tossicità dell'unguento per la presenza di oli essenziali. Vengono quindi eseguiti esami ematici, infusi liquidi per via endovenosa e si trattiene la paziente in osservazione per monitoraggio clinico senza che si verificano ulteriori episodi convulsivi. A completamento diagnostico viene inoltre eseguito EEG (in veglia) e visita NPI che si confermano nella norma.

Discussione: Gli oli essenziali sono oli volatili presenti in molti preparati di uso comune, in particolar modo in decongestionanti da banco contro la tosse e il raffreddore. Vick® VapoRub™ è un unguento per utilizzo cutaneo composto da olio essenziale di canfora 5%, trementina 5%, mentolo 2.75% ed eucalipto 1.50%.¹ L'ingestione impropria del prodotto può essere potenzialmente letale, in particolar modo per gli effetti tossici della canfora e in misura minore dell'eucalipto, con effetti sostanzialmente sovrapponibili. I sintomi iniziano solitamente 5-15 minuti dall'ingestione con un picco a 90 minuti, con nausea, vomito e dolore addominale. Per assunzioni superiori a 30 mg/kg di canfora, pari a 2 cucchiaini di Vick® VapoRub™ in un paziente di 40 kg (1 cucchiaino = 0.7 g di canfora), si sviluppano sintomi severi di neurotossicità principalmente crisi generalizzate tonico-cloniche, depressione del SNC, cefalea, allucinazioni, fino a miocloni, stato di male, coma ed infine morte per insufficienza respiratoria. Non esiste antidoto, la terapia è di supporto con farmaci anticonvulsivi e liquidi per via endovenosa. L'utilizzo di carbone attivo o l'esecuzione di lavande gastriche è controverso, per il rapido assorbimento gastrointestinale degli oli essenziali e la rapida distribuzione sistemica. In letteratura sono riportati alcuni casi pediatrici di intossicazione severa da assunzione impropria di oli essenziali contenuti in unguenti da banco, caratterizzati da una risoluzione dei sintomi in 24 ore dall'esordio e assenza di sequele neurologiche. Sono riportati casi di decesso in pazienti adulti. La tossicità degli oli essenziali (canfora, eucalipto, lavanda, mentolo ed altri) è dimostrata da tempo e visto la loro presenza in molteplici prodotti di uso comune, i genitori e i medici dovrebbero esserne informati. Inoltre, l'avvelenamento da sostanze (come prodotti domestici, farmaci, stupefacenti, piante o vegetali) dovrebbe essere sospettato in presenza di pazienti a rischio (bambini in età prescolare, adolescenti, pazienti con disturbi psichiatrici, pazienti con disabilità intellettiva e alterazioni del neurosviluppo) o quadri clinici di difficile interpretazione. Si ribadisce pertanto l'importanza di eseguire sempre un'anamnesi approfondita ed accurata.

Bibliografia di riferimento

Camphor Poisoning: an Evidence-Based Practice Guideline for Out-of-Hospital Management. *Clinical Toxicology*. 2006; Manoguerra AS, Erdman AR, Wax PM, et al. 44(4):357-370. doi:10.1080/15563650600671696.

Camphor poisoning-An unusual cause of seizure. *Medical Journal Armed Forces India*. 2012; Narayan S, Singh N. 68(3):252-253. doi:10.1016/j.mjafi.2011.11.008.

Unintentional exposure of young children to camphor and eucalyptus oils. 1Ontario Regional Poison Information Centre and 2Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario. 2001;6(2) Flaman Z, Pellechia-Clarke S, Bailey B.

Vicks® VapoRub™ intoxication: An unusual presentation of multiorgan failure. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2018; Cordoba Torres IT, Marino-Nieto J, Barkin HB, Fort AC, Cobas M. 48:46-47. doi:10.1016/j.jclinane.2018.04.017.

Indagine sulla percezione genitoriale dell'analgesia procedurale in età pediatrica: risultati preliminari

N. Gobbi¹, L. Andreozzi², L. Pierantoni², V. Sacchi³,

L. M. Scheier⁴, D. Zama^{2,5}, M. Lanari^{2,5}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

²UO Pediatria d'Urgenza, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

³Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

⁴LARS Research Institute, Sun City, AZ, Prevention Strategies, Greensboro, NC, USA

⁵Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

Background: Nonostante i progressi nella comprensione e gestione del dolore pediatrico, il dolore procedurale continua spesso a essere sottovalutato e mal gestito, con gravi conseguenze a breve e lungo termine. La sedoanalgesia procedurale (PSA), inizialmente limitata alla sala operatoria, è oggi praticabile anche al di fuori della stessa, ma la sua applicazione rimane limitata.

Obiettivi: Questo studio mira a indagare la percezione genitoriale della PSA e a valutare se le opinioni e le preoccupazioni dei genitori possano rappresentare una barriera all'implementazione della pratica.

Metodi: Ai fini dello studio è stato creato un questionario di 88 domande riguardante la percezione della PSA da somministrare ad una popolazione di genitori che accompagnano i propri figli di età compresa tra i 2 mesi ei 18 anni ad eseguire un prelievo ematico presso l'ambulatorio prelievi della UO Pediatria di un centro di terzo livello.

Risultati: Al momento dell'estrazione dei dati, su un totale di 67 persone a cui è stato proposto il questionario, sono state incluse le risposte anonime di 33 genitori con un tasso di risposta pari al 49.3%. Il 72.7% dei genitori si è dichiarato non favorevole alla PSA. In particolare, nel 58.3% dei casi è emerso che il genitore riteneva il proprio figlio in grado di gestire un prelievo ematico,

considerando non necessaria l'applicazione di tecniche in grado di garantire analgesia e ansiolisi. Allo stesso tempo, i fattori legati ad una maggiore propensione nei confronti della PSA sono stati l'aspettativa genitoriale sull'efficacia e il livello di conoscenza riguardo agli effetti clinici e agli eventuali effetti avversi della pratica.

Conclusioni: I risultati, seppur preliminari, suggeriscono la necessità di una comunicazione più efficace e adeguata a migliorare la comprensione e l'accettazione delle tecniche di gestione del dolore. Il pediatra ha un ruolo cruciale in questo contesto, non solo al fine di fornire informazioni corrette sui benefici e sui rischi associati alla PSA, ma anche per facilitare un processo decisionale condiviso con i genitori, in modo da garantire una gestione più efficace del dolore e dell'ansia procedurale pediatrica.

Il bambino che... barcolla ma non molla

A. Iacono¹, F. Forte¹, C. Magno¹, A. Stella¹, F. Fichera¹, N. Cassata²

¹*Scuola Di Specializzazione in Pediatria-Dipartimento Di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G.D'Alessandro", Università Degli Studi di Palermo.*

²*U.O.C. Pediatria-Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello"Palermo.*

Lorenzo è un bambino di 4 anni, nato a termine da parto spontaneo con buon adattamento alla vita extrauterina, successivo accrescimento staturico-ponderale adeguato e regolare acquisizione delle tappe del neurosviluppo. In anamnesi patologica remota nulla da segnalare. Giunge alla nostra osservazione per comparsa di tremori a carico degli arti superiori ed inferiori, associati a dolori muscolari e perdita di equilibrio durante la deambulazione. La madre riferisce inoltre alterazione del linguaggio, con eloquio rallentato, deficit di attenzione e due episodi di incontinenza urinaria durante il gioco. In pronto soccorso pediatrico il piccolo ha eseguito esami ematochimici, risultati nella norma, e TAC encefalo, che non documenta lesioni acute apprezzabili. Per il prosieguo dell'iter diagnostico e terapeutico se ne dispone il ricovero presso la nostra U.O.C. di Pediatria. All'ingresso il piccolo appare in buone condizioni cliniche generali con aspetto non sofferente, irritabile, apiretico. Non si evoca dolore alla palpazione né alla mobilizzazione degli arti. Le articolazioni sono libere alla mobilizzazione passiva. Tuttavia la deambulazione si presenta atassica, incerta con perdita dell'equilibrio e segno di Romberg positivo. Non si evidenziano nistagmo, né segni di flogosi meningea. Presenta alterazione del linguaggio con eloquio confuso, scarso. Indaghiamo eventuali episodi infettivi in concomitanza con l'esordio della sintomatologia e la madre ci riferisce una fugace otalgia avvenuta circa una settimana prima, trattata con beneficio con ibuprofene. Gli esami ematochimici di Lorenzo non mostrano alterazioni emocromocitometriche, né elevazione degli indici di

flogosi. Gli elettroliti sierici, la funzionalità renale ed epatica risultano nella norma. Richiediamo consulenza neuropsichiatrica infantile, che depone per un quadro di atassia cerebellare acuta e consiglia esecuzione di rachicentesi, ponendo in diagnosi differenziale la sindrome di Guillain-Barrè. Il liquor appare limpido, ad acqua di rocca, normali glicorrachia e proteinorrachia, assenti globuli bianchi. L'esame colturale liquorale risulta negativo. Eseguiamo elettromiografia con valutazione della velocità di conduzione motoria degli arti inferiori, che esclude segni di sofferenza neurogena periferica.

Alla risonanza magnetica dell'encefalo e del rachide lombare non si apprezzano alterazioni intensitometriche a carico del parenchima cerebrale, né a carico del cono midollare e delle radici della cauda. Il sistema ventricolare risulta normorappresentato; corpo calloso e ghiandola ipofisaria appaiono nei limiti. Eseguiamo inoltre un elettroencefalogramma, che risulta nella norma. Durante la degenza Lorenzo ha presentato episodi di cefalea. Praticiamo esclusivamente terapia di supporto antidolorifica e reidratazione endovenosa. Assistiamo ad un lieve miglioramento della sintomatologia di Lorenzo, nonostante la marcia permanga incerta e lievemente atassica. In considerazione della negatività delle indagini laboratoristiche, strumentali neuroradiologiche e neurofisiopatologiche, del quadro clinico e dell'anamnesi di Lorenzo, la diagnosi di esclusione che poniamo è di atassia cerebellare acuta post-infettiva.

L'atassia cerebellare acuta è una sindrome che si verifica in bambini precedentemente sani, spesso in seguito ad episodi infettivi. Rappresenta il 35-60% di tutti i casi di atassia pediatrica e di solito si presenta nei bambini al di sotto dei 6 anni. Si verifica solitamente pochi giorni dopo una malattia febbrile acuta, anche se può insorgere in assenza di episodi infettivi sintomatici in anamnesi. In passato il virus della Varicella era l'agente causativo più frequente; numerosi altri agenti infettivi sono stati implicati nell'insorgenza di atassia cerebellare acuta. La patogenesi non è chiara ma si ritiene possano essere chiamati in causa meccanismi autoimmunitari. Il disturbo dell'andatura è il sintomo principale, ad esordio improvviso. L'andatura è solitamente a base larga, instabile e barcollante. La disfunzione cerebellare può anche essere limitata a problemi di controllo motorio fine o tremori. Possono essere presenti nistagmo, linguaggio confuso o incomprendibile, disartria, irritabilità e cefalea. Fondamentale escludere segni che possano sottendere condizioni di maggiore gravità quali alterazione dello stato di coscienza, convulsioni, meningismo, opsocloni, anamnesi di recente trauma. Il neuro-imaging non è necessario in tutti i casi di atassia cerebellare acuta. Un attento follow-up clinico è sufficiente in bambini con presentazione clinicamente suggestiva. La risonanza magnetica può rilevare anomalie diffuse degli emisferi cerebellari, non patognomiche.

Dunque, la diagnosi è clinica, supportata da rapida insorgenza dei sintomi, anamnesi di episodio infettivo nei giorni precedenti, assenza di segni o sintomi che possano suggerire diagnosi alternative. La diagnosi differenziale comprende in-

gestione di sostanze tossiche quali alcol, benzodiazepine, farmaci anticonvulsivanti, infezioni del sistema nervoso centrale e la cerebellite acuta, entità talvolta accomunata all'atassia cerebellare acuta, che tuttavia presenta caratteristiche cliniche e di imaging distintive, con alterazioni dello stato di coscienza ed anomalie cerebellari rilevate all'imaging. In diagnosi differenziale poniamo anche la sindrome di Guillain Barré, ove è caratteristica la debolezza ascendente subacuta. Il trattamento è di supporto. I bambini devono essere rivalutati clinicamente due o tre settimane dopo la presentazione clinica iniziale.

Nei casi la sintomatologia persista è indicata terapia con glucocorticoidi o immunoglobuline per via endovenosa. Si risolve tipicamente senza sequele entro due-tre settimane dalla presentazione con una durata media di sintomi di 10-12 giorni. Fino al 10% dei bambini con atassia cerebellare acuta può avere delle sequele neurologiche a lungo termine.

Bibliografia di riferimento

- Connolly AM, Dodson WE, Prensky AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 1994; 35:673.
- Desai J, Mitchell WG. Acute cerebellar ataxia, acute cerebellitis, and opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Child Neurol* 2012; 27:1482.
- Garone G, Reale A, Vanacore N, et al. Acute ataxia in paediatric emergency departments: a multicentre Italian study. *Arch Dis Child* 2019; 104:768.
- Göhlich-Ratmann G, Wallot M, Baethmann M, et al. Acute cerebellitis with near-fatal cerebellar swelling and benign outcome under conservative treatment with high dose steroids. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2:157.
- Poretti A, Benson JE, Huisman TA, Boltshauser E. Acute ataxia in children: approach to clinical presentation and role of additional investigations. *Neuropediatrics* 2013; 44:127.
- Rudloe T, Prabhu SP, Gorman MP, et al. The Yield of Neuroimaging in Children Presenting to the Emergency Department With Acute Ataxia in the Post-Varicella Vaccine Era. *J Child Neurol* 2015; 30:1333.
- Segal E, Schif A, Kasis I, Ravid S. Acute ataxia in children: Common causes and yield of diagnostic work-up in the era of varicella vaccination. *J Clin Neurosci* 2019; 68:146.
- Thakkar K, Maricich SM, Alper G. Acute Ataxia in Childhood: 11-Year Experience at a Major Pediatric Neurology Referral Center. *J Child Neurol* 2016; 31:1156.
- Zhang M, Pan G, Zhou S, et al. Etiologies and clinical characteristics of acute ataxia in a single national children's medical center. *Brain Dev* 2024; 46:103.
- Zhu Z, Jiang W, Li W, et al. Risk factors for the occurrence and recurrence of acute cerebellar ataxia: a retrospective observational study. *Neurol Sci* 2022; 43:1067.

Una macrocrania "subacuta"

V. Incandela¹, S. Mazza¹

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Cagliari*

Una lattante di sei mesi di vita viene trasportata dai mezzi di soccorso presso il reparto di Emergenza Urgenza Pediatrica per una improvvisa perdita di coscienza associata a deviazione dello sguardo a destra, in seguito ad un episodio di vomito.

All'arrivo in reparto la bambina presenta un ulteriore episodio di vomito, seguito da pianto valido. Alla prima valutazione risulta eupnoica, in assenza di distress respiratorio, vie aeree pervie, tachicardica (FC 200 bpm), cute mazzata e pallida, tempo di refill aumentato (3 secondi), polsi periferici presenti e validi, PGCS 14 (irritabile).

Durante l'osservazione presenta ripetuti episodi di perdita di coscienza associati ad importante pallore cutaneo e deviazione consensuale dello sguardo a destra, con pupille midriatiche ma reagenti alla luce. La fontanella bregmatica risulta bombata e pulsante in posizione supina. Gli occhi si presentano a "sole calante". Non sono evidenti lesioni cutanee né deformità ossee. La bambina è apiretica. Risulta evidente, peraltro, una macrocrania (CC 48 cm, > 97° percentile) con bozze frontali prominenti. La madre riferisce che la misura della circonferenza cranica sarebbe incrementata nell'ultimo periodo: in circa tre mesi sarebbe passata dal 50° percentile all'attuale 97° percentile.

In anamnesi fisiologica risulta una bambina nata a termine da parto cesareo causa ostetrica, con regolare sviluppo psicomotorio. Vengono negati recenti traumi o episodi infettivi. Visto il quadro clinico si esegue monitoraggio stretto dei parametri vitali, esami ematochimici e si somministra midazolam 1 mg e.v.. Gli esami ematochimici mostrano un D-Dimero aumentato (3861 ng/ml) ma restanti parametri coagulativi nella norma, come anche l'emocromo, gli elettroliti e la funzionalità epatica. Nel sospetto di ipertensione endocranica, si effettua TC Encefalo urgente senza m.d.c., dalla quale emergono ematomi subdurali subacuti in sede fronto-temporo-parietale bilateralmente ed ematomi subdurali acuti in sede temporo-parietale bilaterale.

La presenza di ematomi subdurali in un lattante ha orientato l'ipotesi diagnostica verso una *Shaken Baby Syndrome*. Alla luce di ciò, si effettuano prontamente una *Skeletal Survey* ed una consulenza oculistica con esame del *fundus* oculi, risultati nella norma. Per un miglior inquadramento si richiede inoltre RMN encefalo con sequenze di Angio-RM, che conferma la presenza ematomi subdurali subacuti bilaterali, evidenziando inoltre una componente riferibile a sanguinamento recente in sede occipitale destra (dimostrandone quindi una ripetitività), in assenza di lesioni a livello dei tessuti encefalici, con normale pattern di mielinizzazione e assenza di alterazioni a livello del canale midollare e del rachide. Le sequenze angio-RM mostrano una normale morfologia e decorso dei rami arteriosi encefalici. Visto lo stato critico, la bambina viene quindi immediatamente trasferita presso il reparto di Neurochirurgia per l'intervento di evacuazione dell'ematoma subdurale. Sarà successivamente studiata per disordini metabolici quali la Glutarico Aciduria per una adeguata diagnosi differenziale.

La *Shaken Baby Syndrome* (SBS) è la causa più comune di morte o danno neurologico nei bambini che subiscono maltrattamento. È caratteristica dell'età in-

fantile a causa della particolare anatomia del bambino, dove la testa è proporzionalmente più grande rispetto al resto del corpo ma il tono muscolare è più debole. Le forze rotazionali che si instaurano durante lo scuotimento causano all'interno del cranio un allungamento ed uno stiramento delle vene a ponte, con la formazione di emorragie subdurali. Il movimento rotazionale causa, peraltro, un danno assonale con conseguente possibile coinvolgimento dei centri del respiro a livello del tronco encefalico e, dunque, apnee e danno ischemico cerebrale. I segni ed i sintomi clinici della SBS variano molto in base all'entità del danno, dai più aspecifici quali rifiuto dell'alimentazione, vomiti ripetuti, alterazione della respirazione, anemia, letargia ed irritabilità fino a emorragie retiniche, perdita di coscienza, crisi convulsive, shock. La distensione della fontanella bregmatica e l'aumento della circonferenza cranica sono indicativi di un aumento della pressione intracranica.

Dal punto di vista radiologico caratteristici sono gli ematomi subdurali, l'indagine d'elezione per la diagnosi è la TC encefalo. È utile uno studio con RMN encefalo e rachide, che permette di evidenziare eventuali danni intraparenchimali cerebrali, distinguere con maggiore sensibilità vecchi ematomi da sanguinamenti più recenti, ematomi spinali, edema dei legamenti cervicali, lesioni vertebrali. È utile sottolineare come nel sospetto di abuso, come nel caso di SBS, è fondamentale escludere altri tipi di lesioni, quali le scheletriche, effettuando una *Skeletal Survey*. È inoltre fondamentale eseguire un esame del *fundus* oculi per studiare eventuali emorragie retiniche.

Bibliografia di riferimento

- Blumenthal I. Shaken baby syndrome. *Postgrad Med J*. 2002 Dec;78(926):732-5. doi: 10.1136/pmj.78.926.732. PMID: 12509690; PMCID: PMC1757926.
- Choudhary AK, Servaes S, Slovis TL, Palusci VJ, Hedlund GL, Narang SK, Moreno JA, Dias MS, Christian CW, Nelson MD Jr, Silvera VM, Palasis S, Raissaki M, Rossi A, Offiah AC. Consensus statement on abusive head trauma in infants and young children. *Pediatr Radiol*. 2018 Aug;48(8):1048-1065. doi: 10.1007/s00247-018-4149-1. Epub 2018 May 23. PMID: 29796797.
- Kemp AM. Investigating subdural haemorrhage in infants. *Arch Dis Child*. 2002 Feb;86(2):98-102. doi: 10.1136/adc.86.2.98. PMID: 11827902; PMCID: PMC1761066.
- Laurent-Vannier A. Shaken Baby Syndrome (SBS) or Pediatric Abusive Head Trauma from Shaking: Guidelines for Interventions During the Perinatal Period from the French National College Of Midwives. *J Midwifery Womens Health*. 2022 Nov;67 Suppl 1:S93-S98. doi: 10.1111/jmwh.13427. PMID: 36480666.
- Richards PG, Bertocci GE, Bonshek RE, Giangrande PL, Gregson RM, Jaspan T, Jenny C, Klein N, Lawler W, Peters M, Rorke-Adams LB, Vyas H, Wade A. Shaken baby syndrome. *Arch Dis Child*. 2006 Mar;91(3):205-6. doi: 10.1136/adc.2005.090761. PMID: 16492880; PMCID: PMC2065913.
- Sheets LK, Leach ME, Koszewski IJ, Lessmeier AM, Nugent M, Simpson P. Sentinel injuries in infants evaluated for child physical abuse. *Pediatrics*. 2013 Apr;131(4):701-7. doi: 10.1542/peds.2012-2780. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23478861.

Se la fame inganna

I. Ranzetti¹

¹Università degli Studi di Trieste

Rafita è una lattante di 9 mesi, proveniente dall'entroterra brasiliano rurale, condotta per sintomi influenzali al Pronto Soccorso di Recife, Brasile. La madre riferiva tosse e difficoltà respiratoria da 9 giorni associate a febbre, assente nelle ultime 72 ore; a latere segnalava aumento della dimensione delle guance e aumento recente di peso (1kg nell'ultimo mese).

Settima figlia, nata a termine da taglio cesareo, senza antecedenti neonatali di rilievo. In allattamento materno esclusivo, dai 4 mesi di vita era stata avviata alimentazione con pappe a base di formula in polvere, farina e acqua, alternate a pranzo a riso con fagioli o gamberetti; mai introdotte verdure o altre proteine per indisponibilità a domicilio. Al momento della visita la paziente si presentava pallida, tachidispnoica, irritabile, apiretica, in evidente stato anasarcatico (Kwashiorkor). RT < 3", polsi periferici validi e simmetrici. Obiettività cardio-toracica apparentemente nella norma, addome globoso. Si osservava severo ipoaccrescimento staturponderale: lunghezza 59.5cm (Z < -3), peso 7.3kg (Z 0/-2, +1 kg nell'ultimo mese), BMI 20.97 (Z > +2), CC 39 cm (Z < -3), con circonferenza brachiale ridotta (10.5 cm). I parametri auxologici e la presenza di edema simmetrico permettevano di identificare subito uno stato di malnutrizione severa, accompagnato sul piano laboratoristico da ipotrofitemia (5.3 g/dL) e ipoalbuminemia (2.4 g/dl) con glicemia nella norma. Il quadro appariva complicato da infezione polmonare, data la sintomatologia e l'evidenza di flogosi agli esami ematici (GB 21800/mmc, di cui L 53%; PCR 96 mg/dL). Presente, inoltre, anemia severa (Hb 5.6 g/dl), per cui si procedeva a trasfusione di emazie concentrate, quindi al trasferimento in reparto per le cure. Eseguiti a completamento esame delle urine, urinocoltura ed emocoltura negative; quindi avviata terapia antibiotica con ampicillina (100mg/kg/die).

Data la stabilità clinica, veniva avviato sin da subito il piano di riabilitazione nutrizionale con pasti di formula (75Kcal/100ml) ogni 3 ore mediante sondino naso-gastrico (SNG) ed integrazione di ferro, zinco e vitamine, mantenendo il monitoraggio di glicemia, temperatura corporea e peso. Dopo un calo iniziale di 1 kg accompagnato a miglioramento dell'edema, si assisteva ad una ripresa ponderale lieve ma costante, per cui in 15° giornata si procedeva all'aumento della conta calorica mediante formula rinforzata (100Kcal/100ml), dilazionando i pasti. Durante la degenza, si sono inoltre osservate complicanze legate alla malnutrizione tanto sul piano metabolico (ipocalcemia, iposodiemia, iperpotassiemia con necessità di terapia di supporto nella prima fase riabilitativa), quanto su

quello infettivo presentando la bambina una cellulite in sede di catetere venoso periferico, necessitante di doppio ciclo di terapia antibiotica per os (primo ciclo con cefalexina 100 mg/kg/die per 7 die, seguito da clindamicina 30 mg/kg/die, per 10 die). Sul piano clinico ad impressionare era soprattutto lo stato generale della bimba, con pasti gradualmente più dilazionati. Durante la degenza, la bambina ha incontrato complicanze internistiche, sviluppando disionemie nella prima fase di riabilitazione (ipocalcemia, iposodiemia, iperpotassiemia con necessità di terapia di supporto) e, successivamente, cellulite in sede di catetere venoso periferico, recidivata dopo un primo ciclo con cefalexina (100 mg/kg/die, per os) e risoltasi dopo trattamento prolungato con clindamicina (30 mg/kg/die, per os). Infine, nell'evoluzione clinica ad impressionare era stato soprattutto lo stato generale della bambina che, da una condizione iniziale di scarsa interazione sociale, si mostrava ora sorridente, attenta al gioco e all'ambiente circostante. Come ben sottolineato nelle linee guida dell'OMS¹ e del Ministero della Salute Brasiliano², il trattamento della malnutrizione è infatti un percorso che richiede estremo rispetto delle tempistiche in ragione degli equilibri nutrizionali e metabolici da ripristinare, ma anche per la necessità di creare un contesto sociale ed emotivo adeguato. Tale punto si è rivelato cruciale, determinando la stessa lunga durata del ricovero: ad emergere è stata infatti un'importante difficoltà materna nel comprendere la gravità del quadro e la necessità di una cura guidata dalle richieste e dai tempi della bambina, necessitando di quasi un mese per la riacquisizione della tolleranza orale con introduzione di alimenti complementari. Se da un lato il caso di Rafita racconta quanto la malnutrizione possa ancora determinare complicanze significative, dall'altro dimostra anche quanto accompagnare la famiglia nell'educazione possa rivelarsi l'ostacolo più difficile da superare in un contesto di fragilità sociale e familiare.

Bibliografia

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Manual de atendimento da criança com desnutrição grave em nível hospitalar. Brasília, DF: MS, 2005.
2. WHO guideline on the prevention and management of wasting and nutritional oedema (acute malnutrition) in infants and children under 5 years. Geneva: World Health Organization; 2023.

I caso di M: emiparesi o ipomobilità?

I. Ranzetti¹

¹Università degli Studi di Trieste

M. è un lattante di 3 mesi, nato in Brasile, affetto da cardiopatia congenita complessa e rene multicistico monolaterale, diagnosticati alla nascita. Nato da parto

eutocico a 35 settimane gestazionali dopo gravidanza non seguita, M. aveva presentato ipotono, bradicardia e respiro irregolare con necessità di supporto respiratorio (CPAP - *Continuous Positive Airway Pressure*) e ventilatorio (NIV - *Non Invasive Ventilation*); per persistenza di desaturazione e cianosi centrale, in seconda giornata di vita eseguiva ecocardiografia che descriveva un quadro di atresia polmonare associato a difetto interventricolare (PA-VSD), trasposizione aortica con origine dal ventricolo destro, isomerismo destro. Trattandosi di una cardiopatia cianogena dotto-dipendente veniva subito avviato trattamento con prostaglandine, quindi posizionato stent del Dotto Arterioso in ottava giornata di vita ed avviata terapia con furosemide e acido acetil-salicilico. Dimesso a due mesi di vita, dopo un episodio di bronchiolite acuta e difficile svezzamento dall'ossigenoterapia.

La settimana successiva alla dimissione M. veniva condotto in Pronto Soccorso per febbre, cianosi e peggioramento del quadro respiratorio; emocolture positive per Gram negativi (*Klebsiella*) e quadro radiologico suggestivo di polmonite basale destra. Avviato quindi trattamento antibiotico endovenoso per dieci giorni, quindi dimesso in buone condizioni generali, emodinamicamente compensato, SatO₂ 85-86% in aria ambiente (AA). Cinque giorni dopo i genitori notavano riduzione dei movimenti dell'arto inferiore sinistro, associata a pianto alla mobilizzazione, rinite e picco febbrile isolato (TC max: 40°C). Valutato presso altro Centro, dopo ecografia osteo-articolare negativa, veniva dimesso con indicazione a paracetamolo al bisogno. Due giorni dopo al controllo cardiologico programmato, la madre lamentava peggioramento della sintomatologia dolorosa, ipomobilità anche dell'arto superiore sinistro e crescente irritabilità; all'ecocolordoppler cardiaca si evidenziava tortuosità marcata dello stent, con inginocchiamento a 90° e parziale occlusione del lume. Agli esami ematici Hb 14.8 g/dL, Htc 44%, GB 13600/mmc (di cui N 45%, L 41%), PLT 889000/mmc, PCR >9 mg/L, elettroliti, glicemia e funzione renale nella norma. All'esame obiettivo appariva in discrete condizioni generali, cianotico, ipototonico, con fasi di sonnolenza alternate ad irritabilità; tachicardico (FC 185 bpm in pianto), soffio sistolico; al torace ingresso aereo conservato bilateralmente, ronchi trasmessi diffusi, FR 40 atti/min, satO₂ 78% AA; sul piano articolare abolizione di movimenti attivi della spalla sinistra e della coscia sinistra, con mobilizzazione passiva possibile ma associata a pianto. Fra ipotesi neurologica e reumatologica, in considerazione della compromissione dello stato di coscienza e del quadro di ipoperfusione determinato dalla cardiopatia e peggiorato dalla sub-occlusione dello stent, la possibilità che un evento ischemico centrale fosse causa dell'emiparesi sinistra veniva considerata infine più probabile ed avvalorata anche dal neurologo.

Si procedeva quindi a TC encefalo in urgenza, senza tuttavia incontrare alcuna alterazione di segnale. Veniva quindi ridiscussa l'ipotesi di coinvolgimento osteo-articolare e richiesta una nuova ecografia di spalla e anca sinistra con riscontro,

questa volta, di focolaio osteomielitico e consensuale raccolta infiammatoria tanto a livello omerale quanto femorale. Veniva quindi posizionato accesso centrale ed avviata terapia antibiotica ad ampio spettro con cefepime, con graduale miglioramento del quadro.

L'aumentato rischio di accidenti cerebro-vascolari (ACV) in pazienti affetti da cardiopatia cianogena è descritto in letteratura, in ragione dell'ipossiemia, dell'iperviscosità e dell'anemia che spesso accompagnano il quadro. Corretto dunque pensare all'ACV quale prima complicanza da escludere; tuttavia rivalutando con attenzione la clinica di M., in particolare il picco febbrile e la dolorabilità alla mobilizzazione dell'arto superiore e inferiore sinistro, l'ipotesi di una complicanza infettiva osteo-articolare non poteva essere esclusa a priori. Ricordando che il caso coinvolge un lattante in un contesto a medie risorse, la richiesta di una risonanza magnetica come esame più specifico per l'osteomielite avrebbe richiesto tempistiche eccessive rispetto alla necessità di avvio del trattamento, per cui solo ad espressione più marcata del quadro ecografico è stato possibile evidenziare la reale eziologia del quadro.

Il caso di M. descrive bene le complicanze infettive a cui un paziente cardiopatico severo può essere esposto già nei primi mesi di vita in ragione della patologia di base, ma anche dei frequenti ricoveri. Infatti per quanto improbabile, è verosimile che l'infezione si sia sviluppata come sequela della precedente sepsi, ma una doppia localizzazione sia stata possibile solo in presenza di una forte immunocompromissione. Infine, la peculiarità del caso risiede nella causa della sospetta emiparesi rivelatasi ipomobilità dell'arto: una diagnosi differenziale complicata dall'età del paziente e dalla complessità del quadro clinico di base.

Bibliografia di riferimento

Amitai, Y et al. "Cerebrovascular accidents in infants and children with congenital cyanotic heart disease." *Israel journal of medical sciences* vol. 20,12 (1984): 1143-5.

Chinnabhandar, Vasant et al. "Acute Hemiplegia in Children: A Prospective Study of Etiology, Clinical Presentation, and Outcome from Western India." *Journal of neurosciences in rural practice* vol. 9,4 (2018): 504-509.

Un caso di tubercolosi intestinale

K. Console¹, C. De Carlo²

¹Università degli studi di Trieste, IRCCS Burlo Garofolo

²SC di Pediatria e Neonatologia, P.O. Santa Maria degli Angeli di Pordenone, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale

Harleen, una bambina di 11 anni, viene portata in pronto soccorso per febricola, principalmente serotina, presente da due settimane, alternata ad alcune giornate

di apiressia, con contestuale calo ponderale e sudorazioni notturne. Aveva già eseguito un ciclo di antibiotico terapia di una settimana con amoxicillina, senza apparente beneficio. Dal giorno precedente comparsa di dolore addominale, astenia, e inappetenza. Alvo tendenzialmente stitico e diuresi regolare. In anamnesi patologica remota non venivano segnalate patologie di rilievo. Non aveva fatto viaggi recentemente, era stata in India nel 2022. All'ingresso in Pronto Soccorso Harleen si presentava in buone condizioni generali, apiretica, parametri vitali nella norma. Obiettività cardiaca nella norma, al torace udibili alcuni rantoli ai campi superiori, con murmure normotrasmeso. L'addome risultava trattabile, con dolorabilità diffusa ai quadranti inferiori e in fossa iliaca destra. Faringe lievemente iperemico. Minima linfadenopatia laterocervicale bilaterale. Si segnalava peso (21 kg, < 1°pc sec. Cacciari) e altezza (130 cm, < 1°pc sec. Cacciari) inferiori alla norma, con BMI 12.4 kg/m².

Harleen veniva quindi ricoverata per eseguire accertamenti. Agli esami ematici riscontro di anemia microcitica ipocromica (Hb 7.6 g/dl, Hct 25.3%, MCV 67.3 fl), ferritina nei limiti con riduzione della sideremia, ipoalbuminemia e riduzione delle proteine totali. Gli elettroliti, la funzione epatica e renale risultavano in *range*. Rialzo degli indici di flogosi con VES 120 mm/h e PCR 9.6 mg/dl. Veniva eseguita un'ecografia dell'addome che non riscontrava anomalie. Veniva eseguita una RX del torace che mostrava la presenza di addensamenti polmonari in sede apicale bilateralmente, e successivamente una TC del torace che confermava il quadro polmonare. In considerazione dei reperti polmonari venivano eseguiti Mantoux e Quantiferon che risultavano positivi. La ricerca di bacilli alcol-acido resistenti (BAAR) in microscopia diretta, la PCR-RT per *Mycobacterium tuberculosis complex* e il colturale su aspirato gastrico confermavano la presenza di *M. tuberculosis* a bassa carica (1+, test molecolare negativo per resistenze a Rifampicina e Isoniazide). Previa esecuzione di emocolture, risultate in seguito negative, veniva avviata la terapia antitubercolare con Rifampicina, Isoniazide, Pirazinamide ed Etambutolo, mantenendo la paziente in isolamento respiratorio.

Nelle giornate successive veniva indagata ulteriormente la storia di perdita di peso e scarsa crescita, per cui venivano eseguiti esami ematici più approfonditi che evidenziavano, oltre ad un deficit di ferro, anche una riduzione dei folati e deficit vitaminici; la funzione tiroidea e la sierologia per celiachia risultavano nella norma.

Al tampone rettale di sorveglianza per batteri *multi-drug resistant* veniva riscontrata la positività per *E. Coli* ESBL-produttore. Oltre al quadro di flogosi cronica, gli esami ematici ponevano il sospetto di un possibile quadro di malassorbimento intestinale, veniva quindi dosata la calprotectina che risultava molto elevata (8238 ug/g, ridotta a 5510 ug/g dopo l'avvio della terapia antimicobatterica). Veniva ripetuta un'ecografia dell'addome che riscontrava solo la presenza di lin-

fonodi di dimensioni aumentate in sede para-aortica. A circa due settimane dall'avvio della terapia antitubercolare, nel sospetto di TB disseminata in sede intestinale, veniva eseguita una colonscopia che evidenziava la presenza di lesioni ulcerate, con erosioni quasi circonfenziali, aspetto acciottolato della mucosa e ulcerazioni aftoidi all'ileo terminale, ulteriori ulcerazioni al cieco e al colon ascendente. La ricerca in microscopia diretta di BAAR, la PCR-RT per *M. tuberculosis complex* e l'esame colturale eseguiti su materiale biotico intestinale, in questo caso risultavano negativi, ponendo il quadro in diagnosi differenziale con una malattia infiammatoria cronica intestinale concomitante. La ricerca di *M. tuberculosis* in tre campioni di urine risultava negativa. Dal punto di vista nutrizionale, dopo appropriata valutazione, veniva eseguita una supplementazione di ferro e di complessi vitaminici per via endovenosa, associati all'avvio di una dieta ipercalorica volta a compensare anche le carenze proteiche. Harleen veniva dimessa al termine del periodo di isolamento, in buone condizioni generali, stabilmente apiretica, con peso in crescita e asintomatica, con obiettività cardio-respiratoria e addominale nella norma. Agli esami ematici vi era una riduzione degli indici di flogosi e un progressivo miglioramento dei valori dell'emoglobina. Al momento la bambina sta proseguendo la terapia antitubercolare con beneficio, ed eseguirà una colonscopia di rivalutazione: nel caso le lesioni fossero peggiorate o invariate, si accentuerebbe il sospetto di una malattia infiammatoria cronica intestinale concomitante, come il morbo di Crohn, che richiederebbe una gestione terapeutica completamente differente. Tuttavia, l'attuale andamento clinico con stabile asintomaticità della paziente, sembrano maggiormente compatibili con l'ipotesi di TB disseminata.

Tramite questo caso vorremmo sottolineare come la tubercolosi deve essere sospettata anche in assenza di viaggi recenti in zone endemiche e che oltre alla localizzazione polmonare bisogna approfondire anche gli altri distretti che possono essere coinvolti, tra cui l'intestino. La tubercolosi intestinale si esprime come un quadro di infiammazione cronica granulomatosa della mucosa intestinale; i sintomi più comunemente presentati sono il dolore addominale, in particolare in fossa iliaca destra, la febbre, la perdita di appetito e di peso. L'infezione può avere sia un'origine primariamente intestinale, sia essere la conseguenza di una disseminazione per via ematogena, come nel caso di Harleen. Le sedi maggiormente coinvolte sono l'ileo terminale e la valvola ileocecale, seguite da colon e digiuno. I test microbiologici per la diagnosi di TB intestinale, come l'esame colturale e la PCR, eseguiti sulle biopsie intestinali risultano poco sensibili. La diagnosi differenziale tra un quadro di tubercolosi intestinale e morbo di Crohn rimane ancora oggetto di dibattito e non esistono criteri chiari per distinguerle. Sono entrambe patologie granulomatose con tendenza a coinvolgere l'ileo terminale. Alcuni elementi possono aiutare in questa distinzione: la presentazione dei sintomi avviene in un periodo minore nella TB intestinale rispetto all'anda-

mento del morbo di Crohn; la febbre serotina e i sintomi respiratori fanno propendere per una diagnosi di TB intestinale (nel 20-25% esiste un coinvolgimento polmonare), inoltre può essere causa di ascite e interessamento peritoneale. D'altra parte, il riscontro di ascessi perianali, diarrea ed ematochezia sono più tipici del morbo di Crohn. La distinzione è fondamentale per decidere il trattamento più adeguato al paziente ed evitare l'evoluzione del quadro. Un approccio possibile è quello di avviare la terapia antitubercolare e verificare l'andamento clinico del paziente, eseguendo una colonscopia di controllo a 2-6 mesi.

Bibliografia di riferimento

Choudhury A, Dhillon J, Sekar A, Gupta P, Singh H, Sharma V. Differentiating gastrointestinal tuberculosis and Crohn's disease- a comprehensive review. *BMC Gastroenterol.* 2023 Jul 19;23(1):246.

Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, Dattagupta S, Sharma R, Sahni P, Makharia G, Ahuja V. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol.* 2019 Jan 28;25(4):418-432.

Prevalenza e fattori clinici predittivi di disfagia funzionale in bambini senza deficit neurologico

V. Lazzaretto¹, G. Lazzari¹, V. Ceconi¹, M. Giangreco²,
G. Di Leo², M. Bramuzzo², E. Barbi^{1,2}, S. Lega²

¹Università degli studi di Trieste

²IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste

La disfagia funzionale (DF) è un'entità poco studiata in ambito pediatrico, con indicazioni limitate riguardo la sua diagnosi e gestione. Questo studio si propone di valutare la prevalenza della DF nei bambini senza compromissione neurologica che presentano difficoltà di deglutizione e di descrivere gli attuali approcci diagnostici e le caratteristiche cliniche predittive di DF.

In questo studio di coorte retrospettivo monocentrico, abbiamo analizzato i pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni che si sono presentati alla nostra attenzione per disfagia nel periodo tra il 2008 e il 2024. Sono stati esclusi i pazienti con disabilità neurologiche o anomalie congenite. I dati raccolti includono i dati demografici della popolazione, i sintomi all'esordio, la presenza di eventi scatenanti, eventuali comorbidità e le valutazioni diagnostiche eseguite.

Tra i 184 pazienti inclusi, 126 (68%) hanno ricevuto una diagnosi di DF. Di questi, 102 pazienti (81%) sono stati sottoposti ad almeno un test diagnostico (47% deglutizione con bario, 51% endoscopia, 35% FEES). Rispetto a quelli con una condizione organica sottostante (78% esofagite eosinofila, 7% acalasia, 15% gastrite), i pazienti con DF erano più frequentemente di sesso femminile (44% vs.

22%; $p=0,0051$) e avevano un esordio più precoce dei sintomi (mediana 9 anni [IQR 6-12] vs. 11 anni [IQR 8-14]; $p<0,001$). La FD seguiva più spesso un evento scatenante (38% vs. 2%; $p<0,0001$; PPV 98%) ed era più frequentemente associata a dolore faringeo (44% vs. 19%; $p=0,0009$; PPV 84%) e ad evitamento del cibo (49% vs. 2%; $p<0,0001$; PPV 98%).

Nella nostra coorte, la DF è risultata essere una diagnosi comune tra i bambini con disfagia, spesso confermata tramite esclusione di altre patologie. Il dolore faringeo, l'evitamento del cibo e la presenza di eventi scatenanti in anamnesi emergono come predittori clinici significativi di DF e potrebbero aiutare nella formulazione di una diagnosi in positivo. Sviluppare algoritmi diagnostici specifici per i bambini con disfagia potrebbe migliorare il processo decisionale clinico e ottimizzare la gestione dei pazienti.

Bibliografia di riferimento

ASGE Standards of Practice Committee; Pasha SF, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Hwang JH, Jue TL, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Sharaf R, Saltzman JR, Shergill AK, Cash B. The role of endoscopy in the evaluation and management of dysphagia. *Gastrointest Endosc.* 2014 Feb;79(2):191-201. doi: 10.1016/j.gie.2013.07.042. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24332405.

Capata G, Lega S, Bramuzzo M, Di Leo G. Quando il boccone non va giù: la disfagia in Pediatria attraverso i casi. *Medico e Bambino* 2023;42(9):575-579 DOI: <https://doi.org/10.53126/MEB42575>.

Dodrill P, Gosa MM. Pediatric Dysphagia: Physiology, Assessment, and Management. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 5:24-31. doi: 10.1159/000381372. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26226994.

Garg BP. Dysphagia in children: an overview. *Semin Pediatr Neurol.* 2003 Dec;10(4):252-4. doi: 10.1016/s1071-9091(03)00075-5. PMID: 14992456.

Lanzoni G, Sembenini C, Gastaldo S, Leonardi L, Bentivoglio VP, Faggian G, Bosa L, Gaio P, Cananzi M. Esophageal Dysphagia in Children: State of the Art and Proposal for a Symptom-Based Diagnostic Approach. *Front Pediatr.* 2022 Jun 24;10:885308. doi: 10.3389/fped.2022.885308. PMID: 35813384; PMCID: PMC9263077.

Un bambino gommoso

M. Persoglia¹

¹*Università degli Studi di Trieste*

Rediavy è un bambino malgascio di 3 anni, portato dal padre all'ospedale di Andavadoaka, un villaggio di pescatori situato sulla costa sud-occidentale del Madagascar, dove si trova l'unico ospedale della regione di Atsimo-Andrefana. Da circa un anno, Rediavy presentava multiple tumefazioni di consistenza teso-elastica, alcune delle quali tendevano a fistolizzare con la cute sovrastante per poi riformarsi. La prima di queste tumefazioni si era manifestata in sede sotto-mam-

maria sinistra, seguita dalla comparsa di due lesioni più profonde nella regione lombare e tre contigue in sede dorsale sinistra. Queste ultime avevano fistolizzato con la cute sovrastante qualche giorno prima dell'accesso in ospedale, con esito in ulcerazione. Inoltre, il padre riferiva che da circa tre mesi il bambino presentava febbricola serotina, sudorazioni notturne, tosse e calo ponderale. Non vi era, tuttavia, alcuna familiarità per tubercolosi.



Figura 1. Nodulo sotto-mammario di colore rossastro e tre ulcere contigue in sede sotto-scapolare sinistra con materiale caseoso al centro.



Figura 2. Due noduli sottocutanei in sede lombare.

Alla visita Rediavy era in buone condizioni generali, con parametri vitali erano stabili, ma destava preoccupazione il peso inferiore al 3° percentile (11,3 kg, -2,2 deviazioni standard). In sede sotto-mammaria sinistra presentava un nodulo sottocutaneo di colore rossastro, caldo al tatto, dolente alla palpazione, di consistenza molle e fluttuante. Altri due noduli erano presenti in sede lombare, anch'essi di consistenza molle e fluttuante, ma freddi al tatto e non dolenti alla palpazione. Infine, si riscontravano tre ulcere contigue in sede sotto-scapolare sinistra, con materiale caseoso al centro (Figura 1 e 2).

L'esame obiettivo dell'apparato respiratorio, cardiaco e addominale risultavano nella norma, e non erano palpabili linfonodi nelle stazioni contigue ai noduli. L'emocromo mostrava globuli bianchi ai limiti superiori della norma (12.000/uL) con neutrofilia e monocitosi (N 7.200 u/L, M 2.000). Non era possibile dosare la VES e la PCR poiché non disponibili in laboratorio. In considerazione dei segni di flogosi locale a livello del nodulo toracico, nel sospetto di ascesso stafilococcico, veniva avviata terapia antibiotica con Amoxicillina Acido Clavulanico. Dal momento che i sintomi presentati dal bimbo nei tre mesi precedenti (febbricola serotina, sudorazione notturna, tosse e calo ponderale) erano suggestivi per tubercolosi, veniva eseguita la radiografia del torace, che risultava nella norma. Oltre alla gastrolusi, che non evidenziava la presenza del bacillo di Koch, nel sospetto di una rara forma di tubercolosi cutanea chiamata tubercolosi gommosa, veniva aspirato il liquido dal nodulo

sottomammario sinistro.

Questo campione veniva analizzato tramite *GeneXpert* (analisi PCR), risultando positivo per *Mycobacterium tuberculosis*, confermando così la diagnosi di tubercolosi gommosa, nota anche come ascessi tubercolotici metastatici.

Si tratta di una forma non comune di tubercolosi cutanea, che interessa meno dell'1 % dei bambini con tubercolosi¹ e che deriva dalla diffusione ematogena del bacillo di Koch da un focolaio primario di infezione al tessuto sottocutaneo; più raramente può manifestarsi in assenza di una fonte tubercolare evidente. La tubercolosi gommosa è più comune negli adulti immunodepressi e nei bambini malnutriti². In alcuni casi, questa manifestazione può insorgere anche diversi anni dopo l'infezione primaria.

La tubercolosi gommosa si manifesta con ascessi sottocutanei non dolorosi e fluttuanti, singoli o multipli, localizzati su tronco, arti e/o testa, generalmente senza l'associazione di adenopatia regionale. Le lesioni tendono spesso ad invadere la pelle sovrastante, fistolizzano, evolvono in ulcere e talvolta si riformano.

La diagnosi di ascesso tubercolare metastatico si basa su colture, strisci o biopsie cutanee che dimostrano la presenza del bacillo di Koch. La tubercolosi gommosa deve essere messa in diagnosi differenziale con gli ascessi stafilococcici³, con la malattia granulomatosa cronica e con le ulcere di Burulli (un'infezione cutanea ulcerosa causata da *Mycobacterium Ulcerans*, che spesso inizia con un nodulo indolore di diametro inferiore a 5 cm e successivamente evolve in grandi ulcere dai margini mal definiti).

Messaggi chiave: La tubercolosi, soprattutto nei bambini, si presenta come una malattia polimorfa. Nei pazienti provenienti da Paesi ad alta endemia, di fronte a quadri clinici variegati e di difficile interpretazione, bisogna pensare alla tubercolosi. Da questo caso ho inoltre appreso che ascessi freddi e cronici devono far sospettare la tubercolosi.

Bibliografia

1. Miller FJ, Cashman M. Metastatic tuberculous abscesses. Arch Dis Child. 1955 Apr;30(150):169-73.
2. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2002;3(5):319-28.
3. Evans RG. Pulmonary Tuberculosis with Metastatic Tuberculous Abscesses of the Skin. Proc R Soc Med. 1965 Sep;58(9):696.

Quando la pelle racconta: dalle vescicole al gene NEMO

M. Marrazzo¹

¹Università degli studi di Trieste

Arianna è una neonata di 7 giorni di vita, secondogenita, nata a termine (37+2

settimane di gestazione) da parto vaginale spontaneo dopo gravidanza aggravata da ipertensione arteriosa.

Alle ecografie prenatali riscontro di arteria ombelicale unica. Non fattori di rischio infettivo al momento del parto. APGAR 9'-10', peso neonatale 2.860 g (10-25°ct), lunghezza 48,5 cm (50°ct), circonferenza cranica 34.1 cm (50-75°ct). Sin dalla nascita ha manifestato lesioni cutanee diffuse a livello degli arti superiori, inferiori e del tronco, con risparmio del viso, dei palmi delle mani e delle piante dei piedi. Le lesioni, inizialmente di tipo vescicolare, si sono evolute durante il corso della degenza in croste e ipercheratosi, disposte lungo le linee di Blaschko. In figura 1 viene riportata una immagine esplicativa delle vescicole-pustole.

La madre riportava di aver presentato, alla nascita, lesioni analoghe, successivamente evolutesi in strie ipocromiche e di aver sofferto nel corso della vita di ipodontia. Nel sospetto di infezione da HSV-2 e di una successiva sepsi nonostante non ci fosse alcun fattore di rischio infettivo alla nascita, venivano eseguiti esami ematici, microbiologici e colturali sulle vescicole e veniva avviata terapia preventiva con aciclovir, poi sospeso in seconda giornata di degenza dopo il risultato degli esami microbiologici. Gli esami ematici eseguiti alla nascita mostravano un emocromo nella norma con globuli bianchi pari a 19.850/mmc, emoglobina 17,3 g/dL, ematocrito 52,8%, piastrine 235.000/mmc, elettroliti nella norma con sodio 133 mmol/L, potassio 4,8 mmol/L, funzionalità epatica e renale nella norma con creatinina 0,62 mg/dL, ALT 13 U/L, bilirubina totale 2,3 mg/dL e diretta 0,3 mg/dL, con una PCR inferiore a 0,3 mg/dL.

Gli accertamenti microbiologici, tra cui la ricerca di HSV 1-2 e VZV su sangue e vescicole, così come le colture per batteri e miceti, risultavano negativi. La diagnosi differenziale considerava patologie quali l'epidermolisi bollosa, infezioni virali e malattie autoimmuni bollose. Tuttavia, la distribuzione delle lesioni lungo le linee di Blaschko e la negatività degli esami microbiologici orientavano la diagnosi verso l'*incontinentia pigmenti*.

L'*incontinentia pigmenti* (IP) è una rara malattia genetica, X-linked dominante, che colpisce prevalentemente le femmine, con un'alta mortalità prenatale nei maschi. È causata da mutazioni nel gene IKBKG, noto anche come NEMO, che codifica per un fattore essenziale per l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kappaB, coinvolto nella regolazione delle risposte immunitarie e apoptotiche. La malattia si manifesta con un pattern caratteristico di lesioni cutanee, che si sviluppano in quattro fasi distinte, seguendo le linee di Blaschko:

1. Fase infiammatoria/vescicolare

Presente alla nascita o nei primi due mesi, caratterizzata da vescicole e pustole su base eritematosa che seguono le linee di Blaschko, principalmente su arti e tronco.

2. Fase verrucosa

Si sviluppa entro sei settimane dalla nascita e dura fino a sei mesi, caratterizzata

da placche verrucose che si sovrappongono alle lesioni della fase precedente.

3. Fase iperpigmentata

Si manifesta in età infantile e persiste in età adulta, caratterizzata da macchie iperpigmentate e atrofia cutanea.

4. Fase atrofica/ipopigmentata

Si manifesta in età adulta, caratterizzata da aree di atrofia, ipopigmentazione e alopecia, spesso agli arti inferiori.

Oltre alla cute, la malattia può colpire altri tessuti ectodermici, come, capelli e unghie, provocando alopecia e fragilità ungueale, possono inoltre presentarsi anomalie dentarie con ipodonzia, anomalie oculari con retinopatia ischemica, cataratta, strabismo e glaucoma e anomalie del sistema nervoso centrale con convulsioni, ritardo dello sviluppo e disabilità intellettiva.

La diagnosi si basa sulla presentazione clinica, in particolare la distribuzione delle lesioni lungo le linee di Blaschko (Figura 1).



Figura 1. Vescico-pustole che seguono le linee di Blaschko.

La diagnosi genetica, tramite sequenziamento del gene NEMO, conferma la malattia. La gestione richiede un approccio multidisciplinare, coinvolgendo dermatologi, genetisti, oftalmologi, neurologi e odontoiatri.

Conclusioni: L'incontinentia pigmenti è una malattia complessa che richiede una diagnosi precoce e una gestione multidisciplinare per prevenire le complicanze. Il riconoscimento della distribuzione caratteristica delle lesioni cutanee, insieme alla conoscenza delle possibili manifestazioni extracutanee, è fondamentale per una diagnosi corretta e un trattamento efficace. Il caso descritto sottolinea l'importanza del riconoscimento precoce delle lesioni cutanee tipiche dell'Incontinentia Pigmenti, al fine di intraprendere un adeguato follow-up multidisciplinare che includa valutazioni dermatologiche, genetiche e neurologiche. La diagnosi genetica definitiva prevederà l'analisi del gene NEMO.

Bibliografia di riferimento

- Jensen A, Maibach HI. Incontinentia Pigmenti: An Overview. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(6):587-594. doi:10.1007/s40257-016-0204-1.
- Kuo TT, Lin YH, Chen YJ, et al. Incontinentia Pigmenti with Comorbidities: A Review of the Clinical Features and Genetic Aspects. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):56-62. doi:10.1111/pde.14003.
- Lerario AM, Reis P, Silva CA. Incontinentia Pigmenti: Clinical and Genetic Aspects. *J Pediatr*. 2019;95(3):346-354. doi:10.1016/j.jpeds.2018.12.014.
- Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia Pigmenti Diagnostic Criteria Update. *Clin Genet*. 2014;85(6):536-42. doi:10.1111/cge.12237.
- Orlow SJ, Aradhya S. Incontinentia Pigmenti. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019.
- Phan K, Hossny E, Sebaratnam DF. Incontinentia Pigmenti: Clinical Features and Molecular Pathogenesis. *Pathology*. 2015;47(6):535-542. doi:10.1097/PAT.0000000000000298.
- Ramot Y, Cohen Barak E, Gofin R, et al. The Role of the NF-κB Signaling Pathway in the Pathogenesis of Incontinentia Pigmenti. *J Dermatol Sci*. 2015;79(2):137-139. doi:10.1016/j.jdermsci.2015.05.012.

Il neuroblastoma nel lattante: una neoplasia dalle molteplici possibili presentazioni

L. Marzari¹, M. Patui¹, P. Cogo¹

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli studi di Udine*

Una lattante di 5 mesi viene condotta in Pronto Soccorso Pediatrico per comportamento abbattuto, fasi di pianto inconsolabile e ridotta alimentazione con calo ponderale e facile esauribilità. La bambina è nata a termine, non ha avuto problemi perinatali e lo screening saturimetrico eseguito in seconda giornata è risultato nella norma. La Curante ha valutato la bambina in più occasioni, non riscontrando anomalie all'esame obiettivo, e la invia nel sospetto di una cardiopatia (coartazione aortica?).

All'arrivo in Pronto Soccorso Pediatrico la lattante appare in discrete condizioni generali, reattiva alle stimolazioni ma con tendenza ad assopirsi per poi risvegliarsi improvvisamente in pianto. In triage si evidenziavano tachicardia (FC 180-200 bpm) e polipnea (FR 60 apm) in apiressia. Considerata l'ipotesi diagnostica di invio, si valutano immediatamente le pressioni e le saturazioni d'ossigeno ai quattro arti che sono concordi. Tuttavia, si riscontra ipertensione severa, con valori ampiamente al di sopra del 95 centile per età (PAS 150-180 mmHg, PAD 120-160 mmHg). Alla visita la piccola è pallida, con mucose asciutte e fontanella depressa; al torace si ausculta un soffio sistolico, i polsi femorali sono isosfigmici; palpando l'addome si apprezza una massa addominale che si estende dall'ipochondrio destro alla fossa iliaca ipsilaterale. L'ecografia addominale eseguita in

urgenza dimostra una voluminosa massa addominale che comprime e disloca il rene di destra, sospetta per neuroblastoma. Falliscono i tentativi di somministrare un antipertensivo per bocca e di posizionare un accesso venoso periferico: rapidamente la bambina peggiora, con scadimento di circolo (cute marezzata, TR >3", ipertensione e tachicardia persistenti) per cui bisogna posizionare un accesso intraosseo e un accesso femorale con assistenza anestesiológica e si avviano contemporaneamente idratazione con soluzione fisiologica, analgesedazione con dexmedetomidina e terapia antipertensiva con Esmololo assistendo ad un graduale miglioramento clinico con ripresa della diuresi e stabilizzazione del circolo (riduzione della tachicardia e graduale miglioramento pressorio). Per anemia (Hb 7 g/dl) si effettua anche una trasfusione di emazie concentrate. Una volta stabilizzata, la piccola viene quindi trasferita presso il centro oncologico di riferimento dove viene confermato il sospetto diagnostico di neuroblastoma (IV grado N-MYC mutato) e avviato il protocollo terapeutico previsto.

Cosa ho imparato da questo caso? Il neuroblastoma è un tumore dall'aspetto multiforme che si presenta con quadri tanto più sfumati quanto più è piccolo il bambino. Di fronte ad un lattante con sintomatologia aspecifica quale inappetenza, calo ponderale e alterazione del comportamento è fondamentale considerare anche l'ipotesi di una massa addominale oltre alla più immediata ipotesi di cardiopatia misconosciuta. La crisi ipertensiva, poi, deve immediatamente evocare il sospetto di neuroblastoma.

Questo caso è stato particolarmente complesso da gestire in Pronto Soccorso per la necessità di agire contemporaneamente sull'ipertensione, causata dalla massa, e sull'ipovolemia, probabilmente legata alla ridotta alimentazione e al calo ponderale, bilanciando antipertensivo, fluidi e analgesedazione.

Bibliografia di riferimento

Elizabeth R. Pastor, Shaker A. Mousa: Current management of neuroblastoma and future direction. The Pharmaceutical Research Institute, Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Rensselaer, NY, USA.

Lurbe, Empara,b; Cifkova, Renatac; Cruickshank, J Kennedyd; Dillon, Michael Je; et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 27(9):p 1719-1742, September 2009.

Marchal AL, Hoeffel JC, Freyd S, Schmitt M, Olive D, Fays J. [Arterial hypertension caused by extrinsic compression of the renal artery of tumor origin in a child]. *Pediatrie*. 1986 Sep;41(6):475-80. French. PMID: 3808850.

Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369(9579):2106-2120.

Swift CC, Eklund MJ, Kravka JM, Alazraki AL. Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma. *Radiographics*. 2018 Mar-Apr;38(2):566-580. doi: 10.1148/rg.2018170132. PMID: 29528815.

Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018;372(2):195-209.

Weinblatt ME, Heisel MA, Siegel SE: Hypertension in children with neurogenic tumors. *Pediatr* 71:947-957, 1983.

Alla ricerca della salmonella nascosta... quando la diagnosi è clinica!

G. Menconi¹, G. Stera¹, G. Virgili², C. Balsamo³,
M. Meli³, M. Congiu¹, C. Ghizzi³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

²Reperto di Malattie Infettive, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

³UO Pediatria, Ospedale Maggiore di Bologna

Background: la febbre tifoide, è causata dal batterio *Salmonella enterica* sierovariante *typhi* (*Salmonella typhi*). L'uomo è l'unico vettore della malattia che, se non trattata in tempo, ha un tasso di mortalità superiore al 10%¹. La malattia acuta è caratterizzata da febbre prolungata, cefalea, nausea, astenia, talvolta diarrea; i sintomi sono spesso aspecifici. Il contagio è favorito da condizioni igienico-sanitarie scarse. Si stima che ogni anno in tutto il mondo si verifichino 9 milioni di casi e 110.000 decessi correlati al tifo². Una diagnosi precoce ed un trattamento tempestivo sono quindi fondamentali nonostante gli esami di laboratorio non siano sempre dirimenti. Il gold standard diagnostico è costituito dall'isolamento colturale (sangue, feci, etc.) di *S. typhi* se pur la diagnostica sierologica (reazione di Widal) possa essere utile anche se con sensibilità e specificità subottimali³.

Caso Clinico: Iman è una ragazzina di 12 anni giunta al nostro Pronto Soccorso con un quadro di febbre da 10 giorni nonostante terapia con amoxicillina/acido clavulanico da 5 giorni, associata a diarrea e disidratazione, di rientro da un soggiorno in Pakistan di 2 mesi. Alla visita appariva febbrile (TC 39°), tachicardica (FC 160 bpm) ed astenica. L'esame obiettivo ha messo in luce dolorabilità alla palpazione profonda dell'addome associata a mucosite del cavo orale e cheilite. Ricoverata, previ esami ematici di approfondimento ed emocolture, è stata sottoposta a terapia antibiotica empirica endovenosa con ceftriaxone. Gli esami ematici hanno mostrato neutrofilia, ipertransaminasemia, diselettrolitemia e aumentati indici di flogosi (GB 8,69 10³/mmc, Hb 10,2 g/dl, N 71,1 %, PLT 159 10³/mmc, Na 127 mmol/L, K 2,9 mmol/L, AST/ALT 191/113 U/L, PCR 13,94 mg/dL, PCT 2,7 ng/mL), mentre l'imaging eseguito (Rx torace, ecografia dell'addome ed ecocardiogramma) è risultato negativo. Nel sospetto di febbre tifoide sono state inviate coproculture (giorno 10 di febbre), siero-reazione di Widal-Wright (giorno 11 di febbre), così come inviati campioni fecali per la ricerca di virus e parassiti.

Considerato il sospetto clinico per febbre tifoide e la multiresistenza di *S.typhi* in Pakistan, la terapia antibiotica è stata modificata sostituendo ceftriaxone con meropenem endovena, con progressivo miglioramento clinico-laboratoristico e defervescenza a partire dalla sesta giornata di terapia. Per la persistente negatività

delle emocolture e coproculture, pur in presenza di una clinica caratteristica per febbre tifoide, è stato inviato film-array su feci risultato positivo per *S. typhi* che, contestualmente alla positività per gli anticorpi anti H e O (1/320) alla reazione di Widal Wright, hanno definitivamente confermato la diagnosi. La terapia antibiotica è stata sospesa dopo 72 ore dall'ultimo picco febbrile per un totale di 9 giorni.

Conclusioni: la negatività delle emocolture, negative nel 30-50% dei casi⁵, così come delle coproculture, negative nel 60-70% dei casi⁶, non esclude a priori diagnosi di Tifo. Tale pattern microbiologico può essere spiegabile con l'acquisizione dei campioni nel II settenario di malattia, nel quale le emocolture risultano positive solo in circa la metà dei casi e le coproculture risultano usualmente negative (nelle forme non trattate si positivizzano classicamente al III settenario)⁴. Dunque, in presenza di un forte sospetto clinico, bisogna effettuare altri approfondimenti diagnostici, come la siero-reazione di Widal-Wright ed il film-array su feci (se disponibile). Il Pakistan è un paese ad alto tasso di XDR (*extensively drug-resistant*) *S. typhi* con multi-resistenza antibiotica, per tale motivo, nel nostro caso, si è ritenuto opportuno iniziare il meropenem^{7,8}. È noto che il beneficio clinico della terapia antibiotica possa osservarsi solo dopo 3-5 giorni di trattamento e talvolta la defervescenza si osserva solo dopo 4-6 giorni⁴. Una risposta tardiva alla terapia antibiotica può essere attesa e la mancata defervescenza dopo 2-3 giorni di trattamento antibiotico non deve indurre a cambiare molecola. La terapia dovrebbe essere proseguita per un totale di 10-14 giorni⁹.

Bibliografia

1. <https://www.epicentro.iss.it/tifoide/>; accessed 26 sept 2024.
2. Marchello CS, Hong CY, Crump JA. Global Typhoid Fever Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 7;68(Suppl 2):S105-S116. doi: 10.1093/cid/ciy1094. PMID: 30845336; PMCID: PMC6405273.
3. Crump JA. Progress in Typhoid Fever Epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 15;68(Suppl 1):S4-S9. doi: 10.1093/cid/ciy846. PMID: 30767000; PMCID: PMC6376096.
4. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med*. 2002 Nov 28;347(22):1770-82. doi: 10.1056/NEJMra020201. PMID: 12456854.
5. Mogasale V, Ramani E, Mogasale VV, Park J. What proportion of Salmonella Typhi cases are detected by blood culture? A systematic literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15:32.
6. Edelman R, Levine MM. Summary of an international workshop on typhoid fever. *Rev Infect Dis* 1986; 8:329.
7. Klemm Ej, Shakoore S, Page Aj, et al. Emergence of an Extensively Drug-Resistant Salmonella enterica Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins. *mBio* 2018;9.
8. Qamar FN, Yousafzai MT, Khalid M, et al. Outbreak investigation of ceftriaxone-resistant Salmonella enterica serotype Typhi and its risk factors among the general population in Hyderabad, Pakistan: a matched case-control study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:1368.
9. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ* 2006; 333:78.

Quello che può sfuggire

G. Monteleone¹, M. Ceglia¹, F. Rispoli², P. Cogo^{1,2}

¹Università degli studi di Udine

²Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ospedale di Udine

E, 18 mesi, giungeva in Pronto Soccorso con una storia di febbre nei tre giorni precedenti, ipoalimentazione ed iporeattività. Bambina vaccinata con storia di recenti infezioni respiratorie, ultima una diagnosi di otite esterna. Alla valutazione la paziente appariva pallida, abbattuta e sonnolenta, restante obiettività poco significativa salvo lieve faringite con essudato (SBEA negativo). Viste le condizioni generali, si eseguivano, nel sospetto di infezione severa, emocoltura in picco febbrile ed esami ematici, alla luce dei quali si avviavano terapia antibiotica con ceftriaxone e idratazione parenterale: emergeva infatti una leucopenia neutropenica (WBC 3130/mmc < di cui N 430 <, L 1280 <, M 1420 >) con marcata attivazione degli indici di flogosi (PCR 355mg/dL, PCT 62 ng/ml) e allungamento dell'INR. Nella ricerca di una foce infettiva si eseguivano esame urine negativo ed ecografia polmonare più rx torace, non dirimenti per franchi addensamenti. In seconda giornata l'emocoltura risultava positiva per *Pseudomonas aeruginosa* per cui si modificava la terapia antibiotica introducendo piperacilina-tazobactam, a cui seguiva rapida defervescenza con miglioramento clinico. Al quinto giorno di terapia antibiotica compariva otorrea sinistra, per cui si eseguiva tampone auricolare anch'esso positivo per *Pseudomonas aeruginosa*. In considerazione della sede di infezione, dell'età e del batterio atipico, si eseguivano accertamenti per escludere immunodeficienza o malformazioni auricolari predisponenti. La visita ORL non suggeriva aspetti malformativi e ottimizzava la terapia antibiotica con ciprofloxacina topica. Dopo 10 giorni di terapia antibiotica la bambina veniva dimessa in buone condizioni generali. A completamento diagnostico la piccola è stata sottoposta ad approfondimenti diagnostici in ambito immunologico con dosaggio delle immunoglobuline, nella norma, e sottopopolazioni linfocitarie, attualmente in corso.

Nella pratica quotidiana non è così raro incontrare un quadro clinico con febbre alta, aspetto non rassicurante di per sé, senza evidente localizzazione di infezione; è fondamentale cercare con cura la possibile fonte, riconsiderando anche precedenti localizzazioni, magari non completamente risolte, come in questo caso. Oltre ad essere un agente nosocomiale, *P. aeruginosa* è uno dei principali agenti eziologici coinvolti nelle otiti esterne, e solo più raramente è da ritenersi responsabile di otiti medie suppurative. L'insolita fonte della sepsi (otite esterna) ha indotto a studiare l'assetto immunologico della bambina; sarebbe opportuno

completare lo studio con una valutazione radiologica dell'orecchio per escludere malformazioni predisponenti. D'altronde non dobbiamo escludere la sovrainfezione di un'otite non risolta in una possibile condizione di immunodepressione transitoria da contestuale virosi (come compatibile col quadro faringeo). Cosa abbiamo imparato da questa piccola? A fidarsi del proprio istinto davanti ad una paziente abbattuta, senza accontentarsi della diagnosi di infezione virale. E mai dimenticare l'emocoltura in pazienti dall'aspetto settico.

A volte ritornano

N. Lisanti¹, M. De Agostini², F. Lombardi²,
V. Alberghini², E. Filice², C. Ghizzi²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Bologna*

²*UOC di Pediatria, Ospedale Maggiore di Bologna, AUSL Bologna*

Luca, 13 anni, maschio, accede in pronto soccorso nell'agosto 2024 per febbre da 5 giorni e comparsa dal giorno stesso di urine ipercromiche, senza disuria né stranguria. In terapia dal giorno precedente con cefixima. Esame obiettivo: sfumatura itterica e rash micropapulare a tronco, volto e arti superiori. Esami ematici urgenti: leucopenia linfopenica (GB 2.99 migl/mmc, L 500/mmc), piastrinopenia (112 migl/mmc), ipertransaminasemia (AST 226 u/l, ALT 214 u/l), iperbilirubinemia (bilirubina diretta 2.42 mg/dl, indiretta 1.59 mg/dl) e rialzo indici di flogosi (PCR 6.76 mg/dl, PCT 2.3 ng/ml). L'esame urine mostra lieve proteinuria e chetonuria (non dosato urobilinogeno). Lo studio ecografico dell'addome mostra solo lieve splenomegalia (DBP 13 cm). Si esegue tampone antigenico per SARS-CoV-2 (negativo) e si ricovera. In seconda giornata di degenza Luca sviluppa quadro di mucosite, cheilite angolare e congiuntivite bulbare non suppurativa, per cui viene eseguita ecocardiografia che mostra lieve depressione della funzione ventricolare sinistra (FE 56%), in assenza di dilatazione delle arterie coronarie; elettrocardiogramma nella norma, così come il dosaggio di troponine e pro-BNP. Gli esami infettivologici sierologici mostrano solo recente infezione da SARS-CoV-2 (alto titolo). In considerazione della persistenza di febbre remittente con picchi febbrili ravvicinati e con brivido, nel sospetto di sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C), viene intrapresa terapia endovenosa con immunoglobuline ad alto dosaggio (2 g/kg) suddivisa in due aliquote, con progressiva e rapida risoluzione del quadro clinico (apiressia persistente dal giorno successivo il termine della terapia). Progressivo miglioramento anche del quadro laboratoristico, con completa normalizzazione dei valori al controllo post-ricovero. Follow-up cardiologico: normalizzazione della funzionalità cardiaca per cui indicata sospensione di cardio-ASA iniziato durante il ricovero; in programma RM cardiaca nel sospetto di screezio miocarditico.

La MIS-C è un quadro di malattia iperinflammatoria multisistemica potenzialmente grave descritta per la prima volta nell'aprile 2020 durante la pandemia di Covid-19, in bambini con recente infezione da SARS-CoV-2. Non è sempre facilmente distinguibile da altre forme iperinflammatorie (sindrome di Kawasaki, sindrome da shock tossico), con le quali condivide aspetti clinici e terapeutici. Nel nostro caso, l'età del paziente, il coinvolgimento epatobiliare e la disfunzione miocardica ci hanno permesso di orientarci verso una forma di MIS-C. Nonostante non ci troviamo più in periodo pandemico, l'infezione da SARS-CoV-2 è ancora diffusa ed è quindi importante ricordarci di questa potenzialmente grave condizione iperinflammatoria come sua possibile complicanza.

Questo caso dimostra che nei casi di MIS-C senza segni di shock o di insufficienza multiorgano, l'uso di IGIV senza glucocorticoidi può essere sufficiente, non essendoci ad oggi un fronte comune sulle modalità terapeutiche.

Bibliografia di riferimento

Godfred-Cato S, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Apr 1;41(4):315-323. doi: 10.1097/. PMID: 35093995; PMCID: PMC8919949.

Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, Wastowski IJ, Carneiro LC, Avelino MAG. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2022 Jul-Aug;98(4):338-349. doi: 10.1016/j.jpmed.2021.08.006. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34863701; PMCID: PMC9432310.

Tong T, Jin YH, Wang M, Gong FQ. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *World J Pediatr*. 2024 Apr;20(4):325-339. doi: 10.1007/s12519-024-00798-y. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38509432.

Un'otite che vomita non è mai una bella storia

M. Pontrandolfo¹

¹*Università degli Studi di Trieste*

Erik è un bambino di 4 anni che a luglio di quest'anno, per comparsa di otalgia sinistra associata a febbre e cefalea, è stato visto prima dal Curante e poi in Pronto Soccorso, dove è stata posta diagnosi di otite media acuta sinistra ed è stata riscontrata la positività del tampone faringeo per SBEGA; è stata prescritta la terapia antibiotica con amoxicillina. Nei giorni successivi è stato ottenuto lo sfebbramento, tuttavia persisteva la cefalea e il bambino appariva mogio e inappetente. È stato rivalutato tre giorni dopo in Pronto Soccorso, in quanto appariva abbattuto e soporoso, con persistenza della cefalea e alcuni episodi di vomito. All'arrivo in Pronto Soccorso il bambino appariva in buone condizioni generali, con esame neurologico nella norma. Gli esami ematici evidenziavano un quadro di anemia microcitica (con valori compatibili con trait talassemico), una lieve

iponatriemia, un D-dimero aumentato e un lieve rialzo della PCR. È stata inoltre eseguita una visita oculistica con fundus oculi, che ha portato al riscontro di papilla ottica destra non rilevata ma con bordo superiore sfumato, e papilla ottica sinistra indenne. È stata quindi eseguita una TC encefalo con mdc, che ha mostrato un difetto di riempimento completo della vena giugulare interna sinistra a livello distale e difetto di riempimento completo del seno venoso trasverso prossimale sinistro, quadro compatibile con una trombosi endoluminale; è stato inoltre segnalato un opacamento bilaterale delle mastoidi, in assenza di segni di erosione delle celle mastoidee e della corticale ossea. Erik è stato quindi trasferito presso la Terapia Intensiva del nostro Istituto, dove è stata avviata terapia con enoxaparina sottocute e proseguita la terapia antibiotica endovenosa con amoxicillina-acido clavulanico già avviata in Pronto Soccorso.

È stata eseguita una valutazione ORL, con riscontro di otite media effusiva bilaterale; tuttavia, a seguito della valutazione clinica e del riesame dell'imaging non è stata posta alcuna indicazione chirurgica. Sono stati ripetuti gli esami ematici che hanno confermato l'anemia microcitica e hanno mostrato una lieve ipoalbuminemia e una PCR in calo. È stato inoltre inviato un prelievo per eseguire l'assetto marziale e lo screening per trombofilia.

Le condizioni del bambino sono migliorate progressivamente, ed Erik è stato trasferito presso la Clinica Pediatrica del nostro Istituto.

Durante il ricovero presso la Clinica Pediatrica Erik ha continuato a lamentare saltuariamente cefalea e ha avuto sporadici episodi di vomito. È stata quindi eseguita una nuova TC encefalo con mdc, che ha escluso la presenza di raccolte emorragiche, e ha confermato il noto quadro di trombosi, invariato, e l'obliterazione delle cellette mastoidee in particolare a sinistra. È stata proseguita la terapia antibiotica endovenosa, con progressiva riduzione degli indici di flogosi, e la terapia anticoagulante con enoxaparina, poi sostituita con terapia orale con rivaroxaban. Sono state eseguite inoltre valutazioni volte ad indagare la causa della trombosi venosa cerebrale, sebbene la prima ipotesi eziopatogenetica rimanesse quella di una complicanza dell'otite media acuta con iniziale mastoidite sinistra. Sono stati quindi presi in considerazione i risultati in quel momento disponibili dello screening trombofilico, mostranti un LAC dubbio, e due mutazioni in eterozigosi del gene MTHFR (eterozigosi composta). A seguito del confronto con gli ematologi, si è convenuto che tali anomalie non fossero sufficienti a giustificare l'evento trombotico. È stata inoltre rilevata una proteina S ridotta del 42%, ma tale riscontro è stato contestualizzato considerata la flogosi in atto. A completamento, sono stati eseguiti approfondimenti in merito all'anemia microcitica, confermata anche dagli esami ematici eseguiti durante la degenza (sono descritti anche casi di ipertensione endocranica, su base idiopatica, associati ad anemia ferrocarenziale in assenza di trombosi venosa cerebrale). Gli indici di emolisi sono risultati negativi, e l'assetto marziale è risultato nella norma, pur conside-

rando la possibilità di un mascheramento causato dal recente episodio infettivo. È stata inoltre eseguita l'elettroforesi dell'emoglobina, il cui risultato è risultato compatibile con beta-talassemia in eterozigosi, per cui a seguito di questo reperto è stato inviato un campione per analisi genetica. Nell'ottica di escludere un quadro carenziale associato a condizione intestinale, è stata eseguita una sierologia per celiachia risultata negativa ed è stata richiesta un SOF e una calprotectina, con un valore di poco superiore ai limiti della norma. Durante il ricovero le condizioni di Erik sono migliorate, con riduzione della cefalea e scomparsa del vomito. Il bambino è stato quindi dimesso in buone condizioni generali con l'indicazione a proseguire per tre mesi la terapia con rivaroxaban, con successiva angio-TC di controllo. A seguito di tale ricovero Erik è stato bene, ha ripreso le sue regolari attività quotidiane, la cefalea si è ripresentata in maniera occasionale. Tuttavia, ad una settimana dalla dimissione è comparsa l'esoforia (strabismo convergente) dell'occhio sinistro. Erik è stato rivalutato in Pronto Soccorso, dove è stata eseguita una visita oculistica, con riscontro di papilla ottica a bordi sfumati bilateralmente. È stata inoltre eseguita un'angio-TC di controllo, che appariva invariata. Il bambino è stato quindi inviato a domicilio nell'ipotesi di un'esoforia secondaria a vizio refrattivo. Al successivo controllo programmato presso il nostro centro si è osservato il peggioramento dell'esoforia, ed è stata eseguita una valutazione oculistica con OCT e retinografia: da tale valutazione è emersa la presenza papilledema bilaterale, compatibile con quadro secondario ad ipertensione endocranica. È stata inoltre riscontrata un'ipermetropia simmetrica bilaterale. È stata data indicazione all'occlusione dell'occhio destro per due ore al giorno, ed Erik è stato nuovamente ricoverato in Clinica Pediatrica. Nel corso del ricovero sono stati ripetuti gli esami ematici: l'anemia microcitica appariva in miglioramento e i restanti esami (elettroliti, funzionalità epatica e renale, indici di flogosi, D-dimero, elettroliti apparivano nella norma, fatta eccezione per una lieve carenza marziale e una coagulazione leggermente allungata (terapia anti-coagulante in atto). È stata eseguita una RMN cerebrale con mdc in sedazione profonda, che ha mostrato un miglioramento della trombosi a livello del seno sigmoideo di sinistra rispetto alla precedente TC, pur con i limiti relativi al confronto di due differenti tecniche di imaging; è stata confermata la nota oblitterazione delle cellette mastoidee di sinistra. Anche se l'imaging non mostrava un franco peggioramento del quadro, la comparsa dell'esoforia sinistra ad andamento ingravescente, associata al papilledema bilaterale, hanno portato alla diagnosi di ipertensione endocranica secondaria a trombosi venosa cerebrale. L'ipertensione endocranica può determinare neuropatie craniche (6-11% dei casi), nello specifico nel caso di Erik si è osservato uno strabismo convergente come da paralisi del VI nervo cranico. È stata quindi avviata la terapia con acetazolamide, ben tollerata. Inoltre, è stata data indicazione alla supplementazione marziale vista la carenza e il quadro di anemia che ad essa era in parte associato.

Nel corso della degenza lo strabismo si è mantenuto invariato, per il resto il bambino si è presentato sempre in buono stato, con PV nei limiti della norma. Alla rivalutazione oculistica veniva riscontrato un visus di 7-8/10, permaneva il papilledema bilaterale, associato al riscontro all'ecografia B scan di un minimo aumento del diametro della guaina del nervo ottico bilateralmente, maggiore a sinistra. Sono state inoltre prescritte in tale occasione lenti correttive temporanee come da valori della cicloplegia del precedente controllo. Erik è stato quindi dimesso con l'indicazione a proseguire la terapia con rivaroxaban e acetazolamide, la cui dose era stata progressivamente aumentata nel corso del ricovero vista la buona tolleranza.

A tre giorni dalla dimissione Erik è rientrato per eseguire un controllo: si apprezzava miglioramento dello strabismo, il bambino riusciva a mantenere l'occhio sinistro in posizione abdotta più a lungo, anche se si osservava un peggioramento dello strabismo quando il bambino focalizzava lo sguardo su oggetti vicini. È stata eseguita una rivalutazione oculistica: il visus risultava di 10/10 bilateralmente, il fundus evidenziava la persistenza del papilledema bilaterale, mentre l'ecografia B scan evidenziava una riduzione del diametro del nervo ottico a sinistra rispetto al precedente controllo. Considerato il quadro in miglioramento e la buona tolleranza all'acetazolamide, è stato aumentato il dosaggio del farmaco ed è stato programmato un nuovo controllo a sette giorni di distanza.

La settimana successiva Erik è stato rivalutato: il bambino appariva in buone condizioni generali, ma persisteva lo strabismo e il papilledema appariva invariato all'esame del fondo oculare, nonostante la terapia con acetazolamide. In considerazione della persistenza del quadro, si decideva pertanto di eseguire una rachicentesi a scopo evacuativo in sedazione profonda. Durante la procedura è stata registrata una pressione di 25 mmHg, valore lievemente al di sopra del range di normalità (< 20 mmHg). Nei giorni successivi alla procedura si è osservato un miglioramento del quadro con risoluzione dello strabismo.

Bibliografia di riferimento

- Aylward SC, Way AL. Pediatric Intracranial Hypertension: a Current Literature Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Feb 13;22(2):14. doi: 10.1007/s11916-018-0665-9.
- Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv.* 2020 Dec 22;4(24):6250-6258. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003244.
- Grant J, Carey A, Margo C, Murtagh R, Drucker M. The role of lumbar puncture and pressure-lowering therapy for transverse dural sinus thrombosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2013 Aug;4(Suppl 1):S106-8. doi: 10.4103/0976-3147.116435.
- Havali C, Ince H, Gündoğdu EB, Gürkaş E, et al. The management of elevated intracranial pressure and sinus vein thrombosis associated with mastoiditis: the experience of eighteen patients. *Childs Nerv Syst.* 2022 Feb;38(2):421-428. doi: 10.1007/s00381-021-05402-6.
- Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, et al. EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lan-*

cet Haematol. 2020 Jan;7(1):e18-e27. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
Mollan SP, Ball AK, Sinclair AJ, Madill SA, et al. Idiopathic intracranial hypertension associated with iron deficiency anaemia: a lesson for management. Eur Neurol. 2009;62(2):105-8. doi: 10.1159/000222781. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19521086.
Saposnik G, Bushnell C, Coutinho JM, Field TS, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Hypertension. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. Stroke. 2024 Mar;55(3):e77-e90. doi: 10.1161/STR.0000000000000456.

Ematomi profondi: non dimenticarti di studiare la coagulazione!

R. F. Iorio¹

¹Università degli Studi Federico II, Napoli

Introduzione: La causa più frequente di zoppia, febbre ed aumento notevole degli indici infiammatori in età pediatrica è l'artrite settica. Talvolta è indispensabile considerare altre cause.

Presentazione del caso: Si descrive il caso di F., 10 anni, giunto alla nostra attenzione per coxalgia, febbre intermittente e difficoltà alla deambulazione da circa 4 giorni. In anamnesi attività fisica intensa nei giorni precedenti e una ferita riportata al ginocchio destro non correttamente disinfettata. In reparto si presentava in condizioni cliniche discrete, febbrile, con esami caratterizzati da indici infiammatori elevati (aumentata PCR 220 v.n. 0-5 e Neutrofili 21.000/mm³), ecografia ed RX delle anche negativi ed esame obiettivo articolare negativo. I reperti patologici all'esame obiettivo erano dolore alla palpazione e multiple tumefazioni agli arti inferiori. A ricovero ha iniziato terapia empirica con ceftriaxone e vancomicina con scarso miglioramento. Ha praticato RMN bacino che mostrava multiple raccolte simil-ascessuali ai glutei e alle cosce.

Durante il ricovero ha alternato stati di stabilità clinica ad episodi febbrili caratterizzati da: temperatura massima pari a 40°C (3-4 picchi giornalieri), responsivi al paracetamolo, inoltre a causa del dolore era allettato e gli spostamenti richiedevano l'uso della sedia a rotelle. Considerato il valore di PT oltre i valori normali, si effettuava studio dell'attività enzimatica dei fattori della coagulazione risultato positivo per deficit Fattore VII. Tale deficit risulta responsabile della formazione di ematomi intramuscolari, i quali si sarebbero ascessualizzati in seguito alla mancata disinfezione della ferita (che ha costituito la porta d'ingresso). Visto il mancato miglioramento clinico laboratoristico (PCR 300 v.n. 0-5 e neutrofili 30.000/mm³) ha praticato svuotamento chirurgico della raccolta più grande e terapia di seconda linea con Linezolid, Rifampicina e amikacina.

La coltura effettuata sul materiale ascessuale (pus misto a sangue) risultava positiva per MRSA produttore di leucocidina di Panton-Valentine. Si assisteva al progressivo miglioramento delle condizioni cliniche con deambulazione possibile e negativizzazione indici infiammatori.

Conclusioni: In caso di zoppia e febbre la diagnosi più frequente è l'artrite settica ma non dimenticare infezione dei tessuti molli profondi e dei fasci muscolari. Le infezioni dei tessuti molli profondi vanno sempre gestite insieme al chirurgo. Considerare la tossina di P/V come fattore di rischio per infezioni complicate. Il fallimento della terapia medica non è sempre legato alla presenza di resistenze antibiotiche ma può essere legato alla difficoltà di raggiungere concentrazioni antibiotiche adeguate nella sede coinvolta. In presenza di sospetto di ematomi profondi non dimenticare uno screening coagulativo per deficit dei fattori coagulazione.

Una diagnosi tutt'altro che simplex

A. M. Renzullo¹

¹Università degli Studi di Trieste

Vi presento il caso di Alberto, 10 anni, che giunge in pronto soccorso per febbre dal giorno precedente (TC max 38° C) associata a vomito (6 episodi) e cefalea, inviatoci dalla curante che documentava una difficoltà all'idratazione per os e una iporeattività del bambino, che tendeva ad essere sonnolento in un quadro di apparente disidratazione. Alvo e diuresi sono regolari. È recentemente tornato da una vacanza con amici che hanno presentato febbre. L'anamnesi patologica remota è muta, Alberto è sempre stato un bambino sano. In triage è apiretico, euglicemico e con PV nella norma. All'obiettività le condizioni generali sono discrete, Alberto appare lievemente abbattuto ma vigile e risponde in modo orientato alle nostre domande. Fatta eccezione per il riscontro di mucose lievemente asciutte, l'obiettività cardio-toracica e addominale è negativa così come quella neurologica (comprensiva di segni meningei). Nell'ipotesi che la sintomatologia sia legata ad una disidratazione da vomito ripetuto, in un quadro di virosi gastro-intestinale, somministriamo ondansetron e avviamo idratazione con sol. fisiologica 0.9% + sol. glucosata 5%. Eseguiamo inoltre esami ematici che mostreranno un emocromo indifferente e indici di flogosi spenti. Dopo circa 2 ore di terapia infusiva, Alberto presenta un ulteriore episodio di vomito e una puntata febbrile (TC 38.5° C), lamenta cefalea diffusa e persiste l'iporeattività. Alla rivalutazione emerge però un nuovo segno: un eloquio poco fluido, Alberto fatica a rispondere coerentemente anche alle domande più semplici, mostrando una difficoltà di produzione verbale, con una comprensione dei comandi preservata, e un disorientamento spazio-temporale. I genitori ci comunicano che in

effetti anche il giorno precedente Alberto aveva alternato momenti di confusione a momenti di maggiore lucidità. Decidiamo quindi di disporre di ulteriori esami ematici (PCR su sangue ed emocoltura), che risulteranno negativi, e valorizzando l'alterazione del sensorio e lo stato di vigilanza fluttuante, nel sospetto di encefalite, effettuiamo una rachicentesi. In attesa di liquor con PCR e colture, avviamo, a meno di 40 ore dall'inizio della sintomatologia, terapia endovenosa empirica con acyclovir, ceftriaxone e, successivamente, desametasone. Dopo circa 1 ora giunge l'esito chimico-fisico che mostra normoglicorrachia, lieve iperprotidorrachia ed un aumento della cellularità (900/ul), a prevalenza mononucleata (>90%). La PCR su liquor è dirimente: Herpes Simplex Virus 1. Qualche ora dopo l'avvio di terapia il nostro paziente presenterà una crisi convulsiva focale e instabilità emodinamica per cui, previa esecuzione di TC (negativa), verrà trasferito in rianimazione per monitoraggio intensivo e ottimizzazione della terapia. Nei giorni successivi eseguirà un EEG, che mostrerà anomalie epilettiformi tipiche a partenza temporale, ed una RMN che evidenzierà un'alterazione di segnale in sede temporale (sx>dx) e spot microemorragici diffusi. Durante i primi giorni di ricovero lo stato neurologico sarà fluttuante, ma le condizioni globali mostreranno un lieve miglioramento. A circa 7 giorni dall'esordio la prognosi del nostro paziente si aggrava per un peggioramento dello stato neurologico, crisi ipertensiva (190/120 mmHg) e successiva anisocoria, effettua pertanto una TC che mostrerà un'inafausta complicanza: un'emorragia cerebrale intraparenchimale massiva, in sede fronto-temporale sinistra.

L'encefalite erpetica è la causa più frequente di encefalite sporadica, con un'alta mortalità (30%) nonostante l'avvio precoce di terapia e sequele neurologiche potenzialmente devastanti. Il gold standard diagnostico è la PCR su liquor. Quando sospettata, la terapia va avviata prima della conferma diagnostica e si basa sull'acyclovir per via endovenosa al dosaggio di 10-15 mg/kg ogni 8 ore per 14-21 giorni. Il ritardo diagnostico è comune perché i sintomi iniziali possono essere aspecifici, l'alterazione della coscienza è fluttuante ed i deficit neurologici focali possono presentarsi solo in un secondo momento¹.

Questo caso mi ha insegnato che in presentazioni cliniche suggestive di encefalopatia anche in assenza di franchi deficit focali, non dobbiamo dimenticare l'acyclovir in terapia empirica: la mortalità (in assenza di complicanze) e le sequele neuro-cognitive a distanza sono drasticamente ridotte dall'avvio precoce di terapia (<48 ore dall'esordio). Encefalite erpetica non implica immunodeficit: anche soggetti immunocompetenti possono esserne affetti. Tuttavia, data la rarità della condizione, tutti i pazienti, in benessere, andrebbero studiati con tipizzazione linfocitaria e *signature* interferonica (possibili deficit di TLR3)². L'EEG può aiutarci nelle prime fasi di sospetto clinico essendo alterato già precocemente

in più dell'80% dei casi. Al neuroimaging la presentazione tipica è quella di un'encefalite necrotizzante, gli spot microemorragici sono di riscontro frequente ma il sanguinamento massivo è un'evenienza rarissima³ (circa 30 casi descritti in letteratura), ricordiamo che il neuroimaging va ripetuto in caso di peggioramento neurologico anche in corso di terapia e che alcuni pazienti potrebbero necessitare di neurochirurgia. Ultimo ma non per importanza, mi ha insegnato che esistono casi in cui anche in presenza di un iter diagnostico-terapeutico adeguato e tempestivo le cose possono andare nel verso sbagliato e che il nostro intervento non è garanzia di salvezza ma impegno a fare il meglio che si può.

Bibliografia

1. Le Doare K, Menson E, Patel D, Lim M, Lyall H, Herberg J. Fifteen-minute consultation: managing neonatal and childhood herpes encephalitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015 Apr;100(2):58-63. doi: 10.1136/archdischild-2014-306321. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25112286; PMCID: PMC4392236.
2. Campos MA, Zolini GP, Kroon EG. Impact of Toll-Like Receptors (TLRs) and TLR Signaling Pro-teins in Trigeminal Ganglia Impairing Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1) Progression to Encephalitis: Insights from Mouse Models. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024 Mar 14;29(3):102. doi: 10.31083/j.fbl2903102. PMID: 38538263.
3. Aida Rodríguez-Sainz, Inés Escalza-Cortina, Laura Guio-Carrión "Intracerebral hematoma complicating herpes simplex encephalitis", *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Volume 115, Issue 10, 2013.

lo sento il cuore a mille

L. Rivellino¹

¹*Università degli Studi di Trieste*

Vi presento il caso di Tajim, bambino di 2 anni e mezzo di origine bengalese, che ho conosciuto durante la mia prima guardia festiva di Pronto Soccorso in un ospedale periferico. Il padre, a causa di una significativa barriera linguistica, riusciva a riferire solo che Tajim aveva tosse da 4 giorni, con febbre e numerosi episodi di vomito dopo i pasti iniziati il giorno precedente. "È successo anche l'altra volta," aggiunge. A casa anche il fratello di Tajim era affetto da tosse. L'anamnesi pregressa risultava negativa.

Quel giorno avevamo trattato diversi casi di gastroenterite virale che si presentavano in modo simile, ma qualcosa in Tajim era diverso. Il bambino faticava a mantenersi in piedi, aveva occhi semichiusi e stanchi, e una volta seduto sul lettino era immobile, sembrava sul punto di addormentarsi. La sua frequenza cardiaca era di 145 bpm. Alla mia domanda da quanto tempo fosse così assopito, il padre riferiva "dalla notte scorsa". Il *refill* capillare era buono, escludendo una disidratazione, e anche la glicemia risultava nella norma. Tuttavia, l'ausculta-

zione cardiaca non poteva mentire: ritmo di galoppo; l'addome era lievemente disteso con epatomegalia a 3 cm dall'arco costale. Venivano quindi rapidamente effettuati EGA, che mostrava acidosi metabolica con lattati 46 mg/dl, ECG ed esami ematici con un emocromo conservato, moderato aumento di PCR e LDH, troponina I (1351 ng/L) e gammaGT; coagulazione nella norma. L'ECG mostrava tachicardia a 161 bpm con un significativo sovraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V3-V4-V5 e presa vista di questo, la cardiologa rapidamente veniva ad eseguire un ecocardiogramma, che confermava la diagnosi di scompenso cardiaco acuto con cardiomegalia, disfunzione biventricolare severa e frazione di eiezione inferiore (FE) al 35%. Dopo consultazione con due centri di terzo livello di riferimento, si decideva per il trasferimento urgente presso il centro specializzato in ECMO e cardiocirurgia. Nel frattempo, Tajim veniva stabilizzato, insieme all'anestesista, con somministrazione di Furosemide e infusione in pompa-siringa di Adrenalina, che lo avrebbe accompagnato durante il viaggio verso il centro specialistico.

Ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica, l'ecocardiogramma confermava la dilatazione ventricolare e la severa disfunzione delle valvole atrioventricolari, con una frazione di eiezione ulteriormente ridotta al 12%. Per cui veniva mantenuto in infusione di Adrenalina con aggiunta di Milrinone e Ivabradina. In contemporanea, si iniziava anche un trattamento immunomodulante con immunoglobuline ad alte dosi e cortisone, insieme a una terapia antibiotica breve con Cefazolina. Tajim presentava inoltre necessità di supporto renale con Furosemide e Spironolattone, oltre all'introduzione di Allopurinolo per iperuricemia. Le indagini infettivologiche rilevavano una positivizzazione delle IgM per EBV e parvovirus B19 e conferma di PCR virale su sangue positiva per EBV e parvovirus B19. Dopo una settimana, la frazione di eiezione di Tajim saliva al 25%, ma la disfunzione ventricolare rimaneva severa. Anche la RMN mostrava una depressione severa della cinetica biventricolare, con severa dilatazione del ventricolo sinistro associato a edema e LGE con distribuzione pericardica-subepicardica alla parete laterale e inferiore medio-basale, confermando la diagnosi di miocardite acuta complicata. Data la grave dilatazione ventricolare, il dubbio principale rimaneva se lo scompenso fosse dovuto a un evento acuto o a una condizione acuta insorta su una cronica preesistente. La biopsia miocardica risolveva il quesito diagnostico, confermando una miocardite da parvovirus B19. La miocardite acuta è un malattia infiammatoria del miocardio e, specialmente nei bambini, rappresenta una sfida clinica. Comunemente è secondaria a infezioni virali e, più raramente, a disordini immunitari o farmaci.

La risposta del sistema immunitario alla noxa patogena può condurre alla disfunzione e alla compromissione grave della contrattilità miocardica. Tra i diversi virus, il parvovirus B19 è uno dei principali responsabili della miocardite nei bambini e si presenta fino al 50% con insufficienza cardiaca acuta o shock car-

diogeno, senza sintomi iniziali di dolore toracico o aritmie, associandosi ad alto tasso di mortalità o necessità di trapianto cardiaco. La storia di Tajim presentava dei campanelli dall'allarme caratteristici di miocardite: presenza di un quadro di virosi precedente l'esordio della sintomatologia cardiaca (febbre, tosse, vomiti), il quadro clinico rapidamente evolutivo di scompenso cardiaco con ritmo di galoppo e la presenza di iporeattività (il cosiddetto "bambino immobile"). Il quadro clinico, accompagnato alle alterazioni dell'ECG, come sopra-sottoslivellamenti del tratto ST e inversione dell'onda T, insieme all'aumento degli enzimi cardiaci permette di porre il sospetto di miocardite. Il gold standard per la diagnosi è la biopsia miocardica che, tuttavia, dato l'elevato rischio di effetti collaterali, è riservata ai casi, come Tajim che non rispondono pienamente alla terapia standard; le attuali linee guida accettano la risonanza magnetica cardiaca (MRI) come una valida alternativa non invasiva. La gestione terapeutica della miocardite acuta si basa sul supporto emodinamico, diuretici e agenti isotropi, sull'individuazione ed eventuale trattamento delle aritmie con cardioversione elettrica o farmacologica e sulla terapia immunomodulante con IVIG, corticosteroidi o, in casi selezionati, farmaci biologici. Nei casi di malattia fulminante, può essere necessario il supporto meccanico della circolazione mediante ossigenazione extracorporea (ECMO) o un dispositivo di assistenza ventricolare (VAD), seguito dal trapianto cardiaco. Sebbene l'infezione virale sia la causa più comunemente identificata di miocardite nei bambini, la terapia antivirale non è una componente di routine del trattamento della miocardite nei bambini. Questo caso mi ha insegnato che, primo fra tutti, la barriera linguistica rappresenta una sfida reale e concreta, ma è necessario che gli occhi clinici la superino utilizzando tutti gli strumenti clinici e comunicativi a disposizione. Ho imparato anche che, tra i numerosi casi apparentemente simili di gastroenterite, può nascondersi una patologia diversa e più grave: un bambino immobile o particolarmente letargico deve sempre preoccuparmi e richiedere un'ulteriore valutazione. Infine, questo caso mi ha insegnato che la collaborazione tra specialisti fa sempre la differenza ed è cruciale per prendere decisioni rapide e life-saving. Grazie a questo approccio multidisciplinare, oggi Tajim, nonostante due lunghi ricoveri per ricaduta, ha 3 anni, sta seguendo una terapia complessa con Anakinra, Iva-bradina, cardio ASA, Aldactone, Enalapril, Bisoprololo e Lasix, ma non ha avuto bisogno di un trapianto cardiaco e sta bene.

Bibliografia di riferimento

- Benelli E, Starc M, Berton E, Anzini M, Benettoni A, Ventura A, Sinagra G. (2013). Miocardite acuta. *Medico e Bambino*, 32(7), 429-434.
- Esmel-Vilomara R, Dolader P, Izquierdo-Blasco, et al. Parvovirus B19 myocarditis in children: A diagnostic and therapeutic approach. *European Journal of Pediatrics*, 181(6), 2045-2053. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04406-x>.
- Law Y.M, Lal A.K, Chen S, Čiháková D, et al. (2021). Diagnosis and management of

myocarditis in children: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 144(6), e123-e135. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001001>. UpToDate. (n.d.). Treatment and prognosis of myocarditis in children. UpToDate. Retrieved September 20, 2024, from https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-myocarditis-in-children?search=myocarditis&source=search_result&selectTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#H261470782.

Una polmonite... capricciosa

A. Roncoli¹

¹*Università degli Studi di Trieste*

T. è un bambino di 9 anni che si presenta in Pronto Soccorso perché da una settimana presenta febbre e dolore addominale con qualche episodio di vomito e diarrea. Alla visita l'obiettività toracica e addominale è negativa a parte per un dolore in sede scapolare e ascellare che si accentua solo alla digitopressione. Vengono effettuati esami ematici con riscontro di PCR 117 mg/l e GB 17.720, ed un Rx del torace che evidenzia un addensamento parenchimale al lobo superiore destro. Viene quindi avviato trattamento antibiotico con Amoxicillina nel sospetto di una polmonite lobare.

Il bambino torna in PS dopo due giorni per persistenza di febbricola e dolore toracico e addominale nonostante la terapia antibiotica e antalgica, ma tenuto in osservazione si mantiene sempre apiretico e sembra stare meglio, per cui viene dimesso con terapia invariata. Nei giorni successivi, tuttavia, persistono la febbricola (talvolta con veri picchi febbrili) e la tosse, tanto che il bambino torna alla nostra attenzione a 10 giorni dalla prima visita. Anche questa volta però l'obiettività toracica è negativa, la febbre non c'è e pure il dolore è sparito: ci iniziamo a chiedere se il tutto non sia da ricondurre all'eccessiva apprensione dei genitori. Vista la storia decidiamo comunque di fare degli esami ematici, ma il ragazzino è fuori di sé: urla, piange, si oppone tanto al prelievo che alla fine si decide di soprassedere viste le buone condizioni cliniche. Dopo qualche giorno di relativo benessere, però, c'è una ripresa della febbre elevata e il Curante prescrive un ciclo di Azitromicina nel sospetto di polmonite atipica e consiglia una rivalutazione in ospedale. A 20 giorni dal suo primo ingresso quindi il bambino si ripresenta in reparto e questa volta, nonostante la sua opposizione, vengono eseguiti gli esami ematici con riscontro di PCR 222 mg/dl, GB 35.900 di cui N 29.000. Viene eseguito anche un RX torace (Figura 1) che conferma l'addensamento ma non riscontra versamenti, per cui nel sospetto di una polmonite complicata si avvia antibiotico-terapia endovena con Ceftriaxone 100 mg/kg. La febbre, tuttavia, persiste a 48 ore dall'inizio del trattamento, per cui viene ripetuto l'Rx torace che questa volta riconosce un livello idroaereo all'interno dell'addensamento da riferire a evoluzione ascessuale.

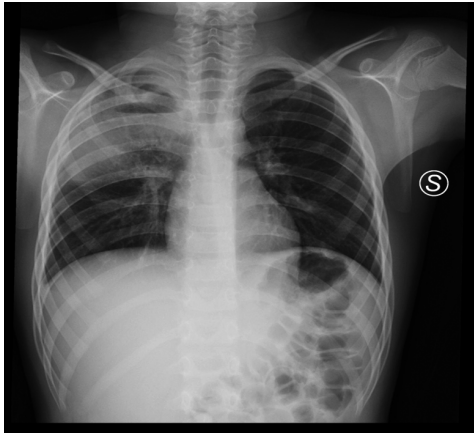


Figura 1

Nel sospetto di un'etiologia stafilococcica viene quindi avviata Vancomicina 40 mg/kg, e il bambino viene trasferito presso il centro di terzo livello. Su indicazione chirurgica si decide di intraprendere un trattamento conservativo mantenendo l'associazione Ceftriaxone e Vancomicina per 14 giorni totali, con cui si documenta un progressivo miglioramento clinico, laboratoristico e radiologico. Le emocolture e il test di Mantoux risultano negative. Viene quindi dimesso con Amoxicillina-acido clavulanico per bocca

per altri 14 giorni. Ai controlli radiologici a distanza viene documentata una progressiva riduzione dell'addensamento e delle cavitazioni. Eseguirà a distanza di 6 mesi una TC torace per escludere una CCAM.

L'ascesso polmonare rappresenta un'evenienza rara in pediatria, in particolare come complicanza suppurativa della polmonite nel bambino sano (ascesso primario). Sono più a rischio i bambini affetti da patologie polmonari preesistenti come la fibrosi cistica o le malformazioni congenite polmonari (CCAM), coloro che sono predisposti all'aspirazione (malattie neurologiche e neuromuscolari) e i pazienti con immunodeficienza. I patogeni coinvolti sono quelli classicamente responsabili delle polmoniti comunitarie (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *S. aureus*), ma nel caso di aspirazione si aggiungono anche alcuni gram negativi e i batteri anaerobi. Come documentato nel nostro caso, la clinica è spesso subdola e può protrarsi a lungo con febbricola e tosse come sintomi predominanti, e l'obiettività toracica spesso può essere completamente negativa. L'Rx torace è l'indagine di scelta per la diagnosi dell'ascesso polmonare, documentando la classica immagine di una cavità ben demarcata con un livello idro-aereo nel contesto di una flogosi parenchimale, tuttavia può talvolta essere difficile distinguerlo da un addensamento o da un'alterazione parenchimale congenita. La TC con mezzo di contrasto non è utilizzata di routine, ma spesso è necessaria in caso le indagini di primo livello non siano dirimenti ed è l'unica metodica in grado di distinguere l'ascesso polmonare dalla polmonite necrotizzante; la TC è inoltre l'imaging di scelta in caso di necessità di drenaggio. La terapia di scelta nell'ascesso polmonare è conservativa, con antibiotico terapia endovenosa con Ceftriaxone in associazione alla Vancomicina in caso di sospetto di MRSA. Se si ipotizza un'aspirazione, è necessario aggiungere un antibiotico attivo contro gli anaerobi. La durata della terapia antibiotica endovenosa dev'essere guidata dalla clinica e dall'imaging, ma è sempre prolungata (generalmente 3-4 settimane to-

tali). Il drenaggio percutaneo TC guidato rappresenta la soluzione terapeutica per il 10-20% dei pazienti che non rispondono alla sola terapia conservativa. Il ricorso alla chirurgia è invece necessario solo in rari casi complicati.

Questo caso mostra quanto l'ascesso polmonare sia subdolo e talvolta difficile da diagnosticare, e di quanto sia importante non farsi sviare dal contesto per fare la diagnosi corretta.

Una colite ulcerosa... senza bisturi!

S. Solidoro¹

¹*Università degli Studi di Trieste, Scuola di specialità in Pediatria*

Introduzione: L'attacco grave di colite ulcerosa (CU), definito da un punteggio PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) superiore a 65, rappresenta una condizione severa associata ad un significativo rischio di colectomia e mortalità. Dal punto di vista terapeutico, le linee guida pediatriche raccomandano come trattamento iniziale l'uso di corticosteroidi e, in caso di mancata risposta, l'impiego di farmaci biologici come l'infliximab. Qualora anche la terapia biologica si dimostrasse inefficace, la colectomia rappresenta una possibile opzione terapeutica, sebbene tale intervento abbia un impatto importante dal punto di vista estetico e funzionale sulla vita del paziente. Attualmente, nella popolazione pediatrica non esistono strategie terapeutiche consolidate per la gestione dell'attacco grave di CU refrattario all'infliximab.

Obiettivi: Descriviamo due casi pediatrici di CU grave non responsiva alle terapie standard e sottoposta con successo a trattamento con Upadacitinib, evitando così la colectomia d'urgenza.

Caso 1: Francesca, 15 anni, affetta da colite distale refrattaria alla terapia topica con mesalazina e steroide, viene sottoposta a trattamento corticosteroideo sistemico, sviluppando un quadro di cortico-dipendenza. Viene introdotta una terapia immunomodulante con Azatioprina (AZA), sospesa tuttavia per la comparsa di effetti avversi. Successivamente effettua un trattamento con infliximab, presentando una ricaduta di malattia (PUCAI > 65) dopo la fase di induzione. Si considera, pertanto, l'avvio di terapia con Upadacitinib per os, che induce un significativo miglioramento clinico già nelle prime 48 ore di terapia. Nei successivi controlli, si osserva la normalizzazione degli esami di laboratorio e dei livelli di calprotectina, con una remissione macroscopica ed istologica alla riva-lutazione endoscopica successiva.

Caso 2: Giulia, 10 anni, è affetta da pancolite ulcerosa steroide-dipendente. Anche in questo caso, l'Azatioprina viene sospesa a causa di effetti avversi e la terapia con infliximab risulta inefficace. Durante il trattamento con il farmaco

biologico, infatti, la bambina presenta una malattia clinicamente attiva (PUCAI 60) associata ad un quadro severo di anemia microcitica. Si programma, pertanto, l'avvio di terapia con Upadacitinib per os, che induce un miglioramento clinico a partire dalla prima settimana di trattamento fino alla remissione clinica e laboratoristica di malattia.

Discussione: L'Upadacitinib è un farmaco inibitore selettivo della Janus chinasi 1 (JAK-1), utilizzato nell'adulto per il trattamento dell'attacco moderato-grave di CU refrattario alla terapia con anti-TNF. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ne consente l'uso off-label (secondo il DM 7 settembre 2017) nei pazienti pediatriche affetti da colite ulcerosa grave refrattaria alla terapia steroidea e biologica. In letteratura, è descritta un'ottima rapidità d'azione del farmaco, che permette una remissione clinica e laboratoristica già a partire dalla seconda settimana di trattamento, garantendo un buon profilo di sicurezza.

Conclusioni: Nell'attacco grave di colite ulcerosa in età pediatrica, l'Upadacitinib rappresenta un'opzione terapeutica efficace nell'indurre un rapido miglioramento clinico e laboratoristico, evitando così la necessità di colectomia d'urgenza.

Bibliografia

1. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):257-291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Dec;71(6):794. doi: 10.1097/MPG.0000000000002967. PMID: 30044357.
2. Friedberg S, Choi D, Hunold T, Choi NK, Garcia NM, Picker EA, Cohen NA, Cohen RD, Dalal SR, Pekow J, Sakuraba A, Krugliak Cleveland N, Rubin DT. Upadacitinib Is Effective and Safe in Both Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Prospective Real-World Experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jul;21(7):1913-1923.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.001. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36898598; PMCID: PMC11016252.

Una stipsi un po' troppo ostinata

C. Sparaventi¹

¹*Scuola di Specialità in Pediatria, Università degli Studi di Trieste*

Qualche mese fa conosco Maria, 3 anni, accompagnata dalla mamma in Pronto Soccorso per la terza volta negli ultimi dieci giorni. La prima volta accedeva per stipsi e mancata evacuazione da cinque giorni: veniva quindi eseguito un clisma

evacuativo con parziale beneficio, e veniva data indicazione ad iniziare terapia con macrogol. Dopo una settimana, la mamma la riportava in PS perché, nonostante la terapia con rammollente fecale, l'alvo rimaneva stitico con evacuazioni ogni tre-quattro giorni; inoltre, di sera la bambina era diventata molto irritabile e si lamentava di un dolore non meglio precisato (talvolta indicava il rachide lombare, talvolta l'addome), con difficoltà ad addormentarsi e frequenti risvegli. Negli ultimi giorni la mamma aveva provato a somministrarle ibuprofene prima di andare a letto con scarso beneficio. Maria alla visita si presentava agitata e oppositiva: per quanto valutabile l'addome era trattabile ma meteorico, la marcia era regolare, non erano presenti ecchimosi o tumefazioni al rachide. Si decideva di eseguire indagini di approfondimento, tra cui uno stick urine negativo, ed esami ematici di base (emocromo, indici di flogosi, indici di funzionalità epatica, renale, pancreaticata, CPK, LDH, elettroliti) risultati tutti nella norma. A completamento veniva richiesta un'RX del rachide lombosacrale, che mostrava rachide in asse con allineamento e altezza dei corpi vertebrali conservati, e un'ecografia dell'addome che evidenziava la presenza di coprostasi importante, in assenza di altri reperti patologici. Il quadro bioumorale e di imaging di primo livello sembrava rassicurante e il tutto è stato interpretato come un comportamento super ritenzionista con conseguente coprostasi e dolore addominale. Veniva quindi dimessa con indicazione a proseguire la terapia con macrogol e marmellata Tamarine e a tornare a controllo dopo un paio di giorni. Conosco Maria in occasione di questo terzo rientro: la mamma riferisce un peggioramento del quadro con aumento delle crisi di dolore, ora presenti anche di giorno e non responsive ad analgesici ad orario fisso, persistenza di stipsi, e graduale rifiuto della deambulazione (la bambina vuole stare solo in braccio). Alla visita l'addome sembra trattabile, ma risulta impossibile localizzare il dolore: la bambina inizia a urlare appena proviamo ad avvicinarci. Decidiamo di procedere con un clisma evacuativo in sedazione con sonda rettale: al passaggio della sonda non si rileva resistenza, come da coprostasi più alta. A questo punto iniziamo a mettere in discussione quanto ipotizzato fino ad ora. Parliamo di nuovo con la mamma: ci dice di essere molto preoccupata perché solitamente Maria è tranquilla e collaborativa, non è mai stata così agitata e lamentosa come nell'ultima settimana. Le sembra che la bambina sia davvero sofferente, ha anche notato che preferisce alcune posizioni rispetto ad altre, ad esempio quando sta seduta sulla mamma con la schiena inclinata in avanti riesce a calmarsi, mentre quando prova a sdraiarsi a letto supina inizia ad urlare.

Durante l'osservazione delle ore successive Maria continua a non evacuare, rifiuta di camminare, non riesce a riposare nonostante la somministrazione di paracetamolo, inizia a trattenere anche la pipì. Per il peggioramento della sintomatologia e l'impossibilità ad eseguire una RMN addome in tempi brevi decidiamo di procedere con una TAC addome urgente. Il referto descrive la presenza di "formazione lobulata ad aspetto eterotopico di circa 31x27 mm a livello del foro intervertebrale

D10-D11, con lieve *enhancement* dopo il Mdc, e immagine litiasica sul processo trasverso destro di D10. Non riconoscibile il piano di clivaggio con il cono midollare, che appare spostato verso sinistra”. Maria viene quindi agganciata ai colleghi dell’Oncoematologia: dopo rivalutazione della massa tramite RMN lombosacrale con mdc, avvia terapia chemioterapica citoriduttiva a scopo decompressivo. Al termine della terapia, viene eseguita la biopsia con esame istologico e molecolare che pone diagnosi di sarcoma di Ewing localizzato, verosimilmente a partenza dalla vertebra D10. In conclusione, Maria presenta un sarcoma di Ewing vertebrale: la preferenza per la postura con rachide flesso sulla mamma era probabilmente una posizione antalgica. La compressione del midollo da parte della massa spiega la disfunzione autonoma (stipsi, iniziale anuria) e la difficoltà nella deambulazione. Il sarcoma di Ewing è un raro tumore maligno ad istologia indifferenziata, che nella maggioranza dei casi si presenta come un tumore osseo primitivo (le sedi più interessanti sono le ossa lunghe degli arti e le ossa pelviche), più raramente insorge nei tessuti molli (sarcoma di Ewing extraosseo). Sebbene sia raro, rappresenta il secondo tumore osseo primitivo più comune nei bambini e adolescenti, dopo l’osteosarcoma¹. Il picco di incidenza è tra i 10 e i 15 anni di età e c’è una leggera predominanza nel sesso maschile. I pazienti con ES si presentano tipicamente con dolore o gonfiore nella sede scheletrica interessata della durata di alcune settimane o mesi². Il dolore può essere inizialmente lieve, ma si intensifica abbastanza rapidamente, e spesso è peggiore di notte, come nel caso di Maria. Circa l’80% dei pazienti presenta una malattia clinicamente localizzata, anche se si presume che in quasi tutti sia presente una malattia metastatica subclinica a rapida evoluzione, per questo è importante iniziare subito il trattamento³.

Da questo caso clinico possiamo imparare che la manifestazione e la localizzazione di un dolore nei bambini piccoli può essere insidiosa e difficile da oggettivare per la loro scarsa collaborazione e per la loro limitata capacità di comunicazione verbale. Per questo è molto importante ascoltare i genitori, cercare di capire il motivo della loro preoccupazione e richiedere più volte l’anamnesi senza fermarsi all’ipotesi diagnostica del collega del turno precedente. Inoltre, di fronte a una stipsi intrattabile dobbiamo pensare a una neoformazione potenzialmente maligna che comprime il midollo, soprattutto se si associa ad altri sintomi allarmanti come crisi di dolore non responsive ad analgesici.

Bibliografia

1. Stiller, C. A. et al. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42, 2124–2135 (2006).
2. Widhe B, W. T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 82(5):667 (2000).
3. Sneppen, O. & Hansen, L. M. Presenting symptoms and treatment delay in osteosarcoma and ewing’s sarcoma. *Acta Oncol (Madr)* 23, 159–162 (1984).

Un braccio dolorante... un'inflammatione dilagante!

E. Spina¹, B. Bucciarelli¹, F. Bianco², V. Bucciarelli², A. Omenetti³, B. Lattanzi³, G. Martelli³, E. Merlino², S. Cazzato³, F. Zullian⁴, M. E. Lionetti⁵, S. Filippelli².

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona

²Cardiologia e Cardiocirurgia Pediatrica e Congenita, AOU delle Marche - "Ospedali Riuniti di Ancona", Ancona

³SOD Pediatria ad indirizzo pneumo-endocrino-reumato-immunologico, Dipartimento Materno Infantile, Presidio ospedaliero Salesi, Ancona

⁴Divisione di Reumatologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Dona e del Bambino, Università di Padova

⁵Dipartimento di Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Caso clinico: Arianna è una ragazza di 13 anni giunta alla nostra attenzione per comparsa da tre giorni di dolore acuto con risveglio notturno a carico dell'arto superiore sinistro esteso fino al IV e V dito della mano omolaterale. Dall'anamnesi emerge febbre serotina (TC max 38.2°C) da dieci giorni, parzialmente responsiva a ibuprofene con sudorazione notturna, astenia e cefalea. Per questo motivo il curante le aveva prescritto delle analisi con riscontro di Hb 9.4 g/dl, PCR 12.50 mg/dl, calprotectina fecale 404 mg/Kg e SOF negativo, all'elettroforesi delle proteine riduzione di albumina e aumento di alfa1, alfa2, beta2 e gamma-globuline.

All'ingresso in reparto PA 98/57 mmHg; FC 117 bpm; TC 37,4°C. All'obiettività soffio 1/6 scala Levine, dolore toracico evocabile con la sola digitopressione; in via collaterale viene segnalata la presenza di una tumefazione molle indolente di 1x2cm in regione sovra ombelicale. Per escludere fratture, viene comunque eseguito RX colonna dorsale con esito negativo e reperto collaterale di modico versamento pleurico a camicia all'emitorace sinistro, confermato all'RX torace successivo. A causa della persistenza di dolore al braccio e di compresenza di dolore toracico di nuova insorgenza, viene richiesta una valutazione cardiologica con ecocolorDopplergrafia cardiaca che dimostra la presenza di una dilatazione aneurismatica dell'aorta a carico della radice (ZS +2.5), dell'arco (ZS +6.05) e della porzione ascendente (ZS +6.52), accompagnata da ispessimento iperecogeno della parete in assenza di flap intimale e lieve insufficienza valvolare. Nel sospetto di aortite, viene eseguita un'angio-TC che ha confermato la presenza di aneurisma aortico a livello dell'arco e del tratto ascendente (diametro massimo di 41 mm) con estensione alla sua porzione medio-distale ed ispessimento della parete di circa 12 cm di lunghezza fino al tratto prossimale dell'aorta toracica discendente. In aggiunta, veniva segnalato un ispessimento parietale a carico di succlavia destra, sinistra e carotide interna sinistra (Figura 1).

Agli esami ematochimici Hb 10.4 g/dl, VES 120 mm/h, PCR 11.88 mg/dl, l'elettroforesi delle proteine ha confermato il rapporto albumina/globuline ridotto.

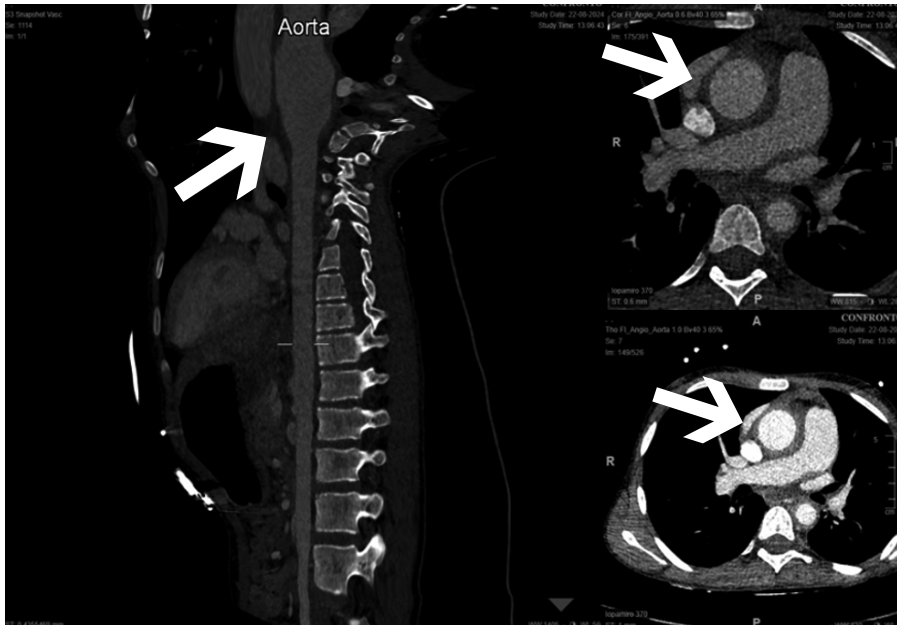


Figura 1. Angio-TC dell'aorta toracica. A sinistra, ricostruzione planare dell'aorta toracica con la dimostrazione di un aneurisma del primo tratto ascendente. A destra, fase venosa e arteriosa che dimostrano la presenza di ispessimento parietale dell'aorta toracica.

Positiva la ricerca di anticorpi anti-muscolo liscio.

Posto il sospetto di malattia di Takayasu è stata implementata una terapia corticosteroidica con boli di metilprednisone endovena, poi somministrato per via orale. Poiché alla PET-RM eseguita presso altro centro veniva documentata la presenza di infiammazione attiva in corrispondenza della parete aortica e della nota dilatazione, si è ritenuto opportuno avviare anche la terapia immunosoppressiva con tocilizumab endovenoso ogni 28gg in aggiunta alla terapia corticosteroidica. A completamento diagnostico, è stata infine eseguita una RM del distretto vascolare intracranico, dove si è dimostrata la presenza di due lesioni ischemiche in sede frontale sinistra e lieve stenosi all'origine della vertebrale sinistra (dominante) per cui è stata posta indicazione a terapia antiaggregante con acido acetilsalicinico 100 mg/kg. Durante il follow-up cardio-reumatologico, Arianna ha presentato tromboflebite bilaterale della grande safena (estensione di 3-4cm a dx e 1-2 cm a sn) per cui si è reso necessario un trattamento anticoagulante con enoxaparina per 7 giorni, successivamente sostituita con rivaroxaban in aggiunta di quello antiaggregante. A completamento della terapia: deltacortene 30 mg/die; pantoprazolo 40mg/die; enalapril 7,5mg/die.

Discussione: La malattia di Takayasu è una rara vasculite dei grandi vasi che può interessare l'aorta e i suoi collateralari maggiori. L'incidenza globale è pari a 1.11:1000000/anno. In ambito pediatrico rappresenta la terza vasculite con una

maggior prevalenza in età adolescenziale e nel sesso femminile^{1,2}. La sua patogenesi è tuttora sconosciuta². Il vaso solitamente più colpito nella popolazione pediatrica è l'aorta (arco, toracica o addominale), seguita dalle arterie renali, succlavie, carotidi e arterie splancniche; tuttavia, anche i distretti venosi possono essere ugualmente interessati^{3,4}. La sintomatologia è aspecifica; il 25% dei bambini viene intercettato nella fase inattiva di malattia dove le manifestazioni cliniche sono già espressione dei danni vascolari ischemici irreversibili^{5,6}. Calo ponderale, artralgie, febbre di lunga durata, cefalea, vomito, dolori addominali possono mimare una malattia infiammatoria cronica intestinale. Tuttavia, il segno più frequente è l'ipertensione (per interessamento renale o per stenosi vasale concentrica) con un differenziale maggiore di 10 mmHg da un braccio al controlaterale. Si può riscontrare anche claudicatio degli arti superiori ed inferiori, deficit visivi, vertigini, sincope, convulsioni e stroke cerebrale^{7,8}.

Sebbene la metodica di imaging di screening e di secondo livello rimanga l'ecocardiografia, l'Angio-TC permette di caratterizzare in maniera più dettagliata il grado di stenosi o di dilatazione dei vasi ed eventuali ispessimenti di parete. La PET-RM riesce invece a quantificare l'edema e il grado di infiammazione a carico della parete vasale¹. Agli esami di laboratorio può esserci un rialzo aspecifico degli indici di flogosi con anemia e ipergammaglobulinemia⁸.

La terapia si avvale di corticosteroidi ad alte dosi; nei casi refrattari è possibile un trattamento combinato con anticorpi monoclonali (anti TNFalfa, anti IL-6 e anti CD20). L'ipertensione è generalmente gestita con beta-bloccanti o con aceinibitori. Mentre lo stato di ipercoagulabilità rende ragione dell'uso di eventuali antiaggreganti; la terapia anticoagulante non risulta ad oggi raccomandata di routine⁹. Studi sulla popolazione adulta registrano un dato di remissione completa fino all'80% dei pazienti che hanno ricevuto terapie biologiche con gli inibitori del TNF-alfa e il tocilizumab; tuttavia, nella popolazione pediatrica i dati sono ancora scarsi^{10,11}. Circa 1/3 dei pazienti può andare incontro ad una recidiva di malattia nel primo anno dalla diagnosi. La prognosi è legata principalmente al grado e l'estensione del danno vascolare ed alla gravità dell'ipertensione.

Messaggi da portare a casa: La malattia di Takayasu è una forma rara di vasculite, che può interessare tutti i vasi sanguigni. L'infiammazione può interessare in modo particolare l'aorta e le arterie delle braccia e del capo, ma è altrettanto possibile un interessamento del distretto venoso. L'infiammazione provoca un ispessimento della parete dei vasi con il conseguente restringimento del lume del vaso e se non adeguatamente trattata può determinarne l'ostruzione. Riconoscere il dolore ad un arto come possibile insorgenza di una vasculite è molto importante, soprattutto in presenza di quadri clinici del tutto aspecifici. Inoltre, in caso venga documentata un'ostruzione o come nel nostro caso una tromboflebite, è importante instaurare un trattamento anticoagulante precoce. In questa prospettiva, i nuovi anticoagulanti orali costituiscono una valida alter-

nativa al warfarin senza necessità di aggiustamento della posologia tramite la determinazione dell'INR. La maneggevolezza, la praticità e la maggiore compliance nell'assunzione, e soprattutto il non risentire dell'assorbimento intestinale e l'assenza di interazioni con i cibi o con il latte offrono una nuova prospettiva al trattamento anticoagulante in queste fasce d'età. Nel trattamento farmacologico dell'arterite di Takayasu, i corticosteroidi rimangono il trattamento di prima linea per indurre la fase di remissione di malattia. Tuttavia, nella letteratura scientifica è sempre più incentivato l'utilizzo di terapie biologiche con gli inibitori del TNF-alfa e IL-6 nei casi severi di malattia (localizzazioni multi-distrettuali, arterovenose o refrattari alla terapia con corticosteroidi) poiché riducono il rischio di recidiva.

Bibliografia

1. Takayasu arteritis in children and adolescents. Brunner, Juergen. 2010, Rheumatology. An Update on Childhood-Onset Takayasu Arteritis. Aeschlimann, Florence A. s.l.:Frontiers in Pediatrics, 2022. Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult onset disease.D, Danda. 2021:Rheumatology (Oxford).
2. Presentation and disease course of childhood-onset versus adult-onset Takayasu arteritis. FA, Aeschlimann. 2019 : Arthritis Rheumatol.
3. Childhood Takayasu arteritis: disease course and response to therapy. FA, Aeschlimann. s.l.:Arthritis Res Ther.,2017.
4. Clinical course and prognostic factors of childhood Takayasu's arteritis: over 15-year comprehensive analysis of 101 patients.L, Fan. 2019:Arthritis Res Ther.
5. Childhood-onset Takayasu arteritis: a 15-year experience from a tertiary referral center.S, Sahin. s.l:Int J Rheum Dis,019.
6. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom. D, Eleftheriou. s.l.Arthritis Res Ther., 2015.
7. Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis. H., Akazawa. s.l.Thromb Haemost, 1996.
8. Efficacy and safety of TNF- α antagonists and tocilizumab in Takayasu arteritis: multicenter retrospective study of 209 patients. A. Mekinian Rheumatology, 2021.
9. Tocilizumab in treatment-naïve patients with Takayasu arteritis: TOCITAKA French prospective multicenter open-labeled trial. A. Mekinian, Arthritis Res Ther. 2020.
10. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. Grayson, Peter C. 2022.
11. Tocilizumab in treatment-naïve patients with Takayasu arteritis: TOCITAKA French prospective multicenter open-labeled trial, A. Mekinian, Arthritis Res Ther. 2020.

Una pancia come un palloncino

S. Tonetto¹

¹Università degli Studi di Trieste, Trieste

Ada è una bambina di 24 mesi che veniva condotta in pronto soccorso (PS) perché da due settimane presentava quotidianamente scariche di feci diarroidiche; i

genitori riferivano che la bambina evacuava anche 10 volte in una giornata. Dall'inizio dei sintomi la bambina veniva descritta attiva, capace di idratarsi adeguatamente; da tre giorni stava assumendo la soluzione reidratante orale come prescritto dal Curante che l'aveva valutata e pesata (peso 11,6 kg). I genitori la conducevano in ospedale per il perpetuarsi delle scariche e la numerosità, ne riferivano infatti 20/die. Alla visita, Ada era in discrete condizioni generali, tranquilla, vigile, reattiva, tempo di refill inferiore a due secondi, occhi alonati, obiettività cardio-toracica nella norma, addome disteso, trattabile, non organomegalie, timpanico su tutti i quadranti, con peristalsi vivace. In considerazione dell'anamnesi e della clinica, veniva avviata idratazione endovenosa e, in occasione della venipuntura, venivano eseguiti degli accertamenti ematochimici, fra cui il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi, nel sospetto che la gastroenterite fosse solo l'epifenomeno di una celiachia di nuova insorgenza.

Dagli esami emergeva solamente leucocitosi e piastrinosi ai limiti superiori di norma, con indici di flogosi negativi; veniva poi effettuata raccolta delle feci per coprocultura. Durante il tempo di osservazione Ada era stata progressivamente meglio, ritornando ad essere più attiva. Si decideva pertanto di dimetterla fornendo l'indicazione a tornare nel caso di peggioramento della sintomatologia.

A distanza di due giorni Ada tornava in PS per quadro clinico invariato; obiettivamente era mogia, polipnoica, con un addome molto disteso, meteorico, trattabile, senza organomegalie apprezzabili, con peristalsi presente. Il peso era di 16,4 kg. Si eseguiva un emogas (EGA) che evidenziava un quadro di acidosi metabolica (pH 7.19, pCO₂ 26.3 mmHg, HCO₃- 9.8 mmol/l, BE -17.0 mmol/l), mentre agli esami ematochimici non si riscontravano ulteriori anomalie. Veniva avviata idratazione endovenosa e terapia antibiotica con azitromicina 10 mg/kg per 3 giorni, in seguito a refertazione della coprocultura eseguita due giorni prima dalla quale era emerso un E. Coli EPEC¹. La bambina veniva dunque ricoverata. Durante la degenza si assisteva ad un progressivo miglioramento clinico, con risoluzione delle scariche diarroiche, aumento dell'appetito e del peso corporeo; pertanto, si dimetteva la bambina con diagnosi di diarrea protratta complicata da acidosi metabolica.

La storia di Ada però, non termina con questo primo ricovero, in quanto a distanza di 24 ore la bambina veniva nuovamente condotta in PS per il ripresentarsi delle scariche diarroiche, circa 10. A questo la diarrea, l'ipoalbuminemia (2,2 g/dl), l'acidosi metabolica (pH 7.38, pCO₂ 29,1 mmHg, HCO₃- 18,8 mmol/l e BE -8,2) e addome meteorico ponevano diagnosi di crisi celiaca². Veniva pertanto avviata terapia con boli steroidei (metilprednisolone 1 mg/kg) per 3 giorni con progressiva riduzione fino a scomparsa delle scariche diarroiche e riduzione della globosità addominale³. Durante il ricovero, infine, veniva refertato il dosaggio degli autoanticorpi eseguiti durante il primo accesso in PS, che risultavano positivi ad alto titolo (anti-transglutaminasi IgA 128 U/L, v.n. <10) avvalorando

ulteriormente la diagnosi.

Take home message: escludi una crisi celiaca davanti ad una gastroenterite protratta senza indici di flogosi.

Bibliografia

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014 Jul;59(1):132.
2. Mauro A, Casini F, Talenti A, Di Mari C, Benincaso AR, Di Nardo G, et al. Celiac crisis as the life-threatening onset of celiac disease in children: a case report. *Front Pediatr* [Internet]. 2023 May 12 [cited 2024 Oct 3];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2023.1163765/full>.
3. Lloyd-Still JD, Grand RJ, Khaw KT, Shwachman H. The use of corticosteroids in celiac crisis. *J Pediatr*. 1972 Dec;81(6):1074–81.

Globuli rossi nella pipì: anamnesi familiare, signorsì!

L. Trapani¹

¹Università degli Studi di Trieste

Vittoria è una ragazza di 15 anni a cui in occasione di una visita medico-sportiva è stata evidenziata la presenza di una microematuria isolata in assenza di altri disturbi delle vie urinarie.

Sono stati eseguiti poi controlli dalla pediatra, che hanno dimostrato la persistenza del disturbo. Alla microscopia ottica, i globuli rossi apparivano dismorfici e con rari acantociti. Sono stati eseguiti numerosi accertamenti, tra cui una ecografia renale, risultata nella norma, ed esami ematici, che hanno mostrato funzionalità renale normale, con complemento non consumato, TAS e Ac anti-DNA negativi, e con dosaggio delle immunoglobuline in *range*.

Nel corso del follow-up, si sono manifestati numerosi episodi di macroematuria, preceduti da infezioni delle alte vie respiratorie, con persistenza di emazie agli stick urine di controllo. Indagando la storia familiare, è emerso come anche la mamma e lo zio materno, entrambi in ottima salute, avessero anomalie urinarie isolate con microematuria persistente, in assenza di anamnesi familiare positiva per problemi uditivi, visivi, o nefropatie maggiori.

Pertanto, in considerazione del quadro clinico-laboratoristico e della storia familiare, si è posto un problema di diagnosi differenziale, principalmente tra la possibile presenza di una nefropatia IgA e di una malattia genetica Alport like. È stata quindi effettuata una genetica, risultata positiva per malattia di Alport autosomico dominante.

Pertanto, è stata impostata terapia nefroprotettiva con ACE-inibitori. Questo caso mi ha insegnato che anche in presenza di solo riscontro di anomalie urinarie isolate è sempre opportuno definire una diagnosi eziologica per poter inquadrare e trattare casi che sino a poco tempo fa potevano essere solo “familiari e benigni”.

Più malati che... matti

V. Rossetti¹

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste*

Maria, ragazza di quasi 15 anni, è stata portata dai genitori presso il Pronto Soccorso pediatrico dell'ospedale di Pordenone perché durante il pranzo avrebbe avuto un episodio caratterizzato da annebbiamento della vista, perdita di tono dell'arto superiore con caduta del bicchiere dalla mano e successiva insorgenza di clonie diffuse agli arti. La ragazza è sempre rimasta cosciente durante l'episodio, non ha avuto perdita degli sfinteri né morsus né bavage. L'episodio sarebbe durato qualche secondo con successiva risoluzione spontanea. La ragazza in visita ci riferiva che la mattina stessa aveva avuto un altro episodio, di cui i genitori non erano a conoscenza, caratterizzato da annebbiamento della vista, “spasmi” al braccio destro con caduta del cellulare dalla mano e qualche spasmo agli arti inferiori con seguente caduta della ragazza a terra. La notte precedente Maria era stata ad un pigiama party a casa di un'amica, dove aveva dormito molto poco.

La ragazza in visita poi ci riferiva da 7 mesi che presentava degli episodi caratterizzati da annebbiamento della vista con contestuali spasmi agli arti, con caduta di oggetti dalle mani e in alcune occasioni caduta della ragazza a terra, sempre con mantenimento della coscienza. Nelle 2-3 settimane precedenti all'accesso in PS gli episodi erano diventati più frequenti, a cadenza quotidiana; Maria inoltre riferiva che questi episodi erano più frequenti quando dormiva di meno.

La mamma ci ha raccontato che era a conoscenza di questi episodi, seppur non della frequenza con cui accadevano né del fatto che a volte provocassero la caduta della ragazza a terra, ma che li aveva interpretati come manifestazioni dello stato d'ansia di cui spesso la ragazza soffriva, in particolare nell'ultimo anno durante il quale aveva avuto difficoltà scolastiche ed era stata molto stressata dallo sport che praticava (ginnastica artistica) e che aveva recentemente scelto di abbandonare. Inoltre Maria, sempre nello stesso periodo, aveva già presentato dei sintomi che poi erano stati classificati come somatici, in particolare delle palpitazioni per cui aveva effettuato ECG ed ECG Holter risultati nella norma. Per il resto la ragazza era in ottima salute generale, senza storia medica di rilievo e

senza familiarità per epilessia.

La ragazza veniva trattenuta a ricovero per l'approfondimento diagnostico del quadro. Alla visita Maria presentava un'obiettività neurologica e generale nella norma. Venivano eseguiti esami ematici, comprensivi di emocromo, elettrolite-mia, funzionalità epatica e renale, glicemia, CPKemia e prove di coagulazione, ECG ed esami tossicologici su urine risultati tutti nella norma. Veniva poi eseguito, nel sospetto di un quadro epilettico, un EEG che ha mostrato un quadro di numerose scariche di anomalie irritative diffuse, di breve durata con punte/onde tipiche e atipiche, compatibile con una possibile epilessia mioclonica giovanile. È stata quindi effettuata una visita neurologica, con decisione di avviare la terapia antiepilettica con acido valproico. In seguito sono stati eseguiti ad approfondimento una RM encefalo, risultata nella norma, e un EEG in privazione di sonno con reperto di numerose scariche di anomalie punta/onda diffuse, ritmiche a 2-3 Hz, della durata di massimo 3 secondi, riconoscibili anche durante iperpernea e stimolo luminoso intermittente, anomalie visibili più raramente anche durante il sonno.

L'epilessia mioclonica giovanile è un'epilessia con età media di insorgenza tra i 13 e i 16 anni, caratterizzata da tre manifestazioni tipiche (non necessariamente tutte presenti): gli spasmi mioclonici, presenti nel 100% dei casi, le crisi generalizzate toniche cloniche e le crisi di assenza. Ci sono dei fattori che possono precipitare l'insorgenza di crisi, tra cui la deprivazione di sonno, il consumo di alcol, gli stimoli luminosi e lo stress. La diagnosi si effettua tramite clinica, anamnesi ed EEG tipico e la terapia di prima scelta è l'acido valproico.

Di seguito i messaggi che ho tratto da questo caso clinico:

- di fronte a un adolescente che lamenta degli spasmi alle braccia con caduta di oggetti dalle mani, pensa all'epilessia mioclonica giovanile;
- non sempre ansia=disturbo somatico! In particolare, nell'epilessia mioclonica giovanile numerosi studi hanno messo in luce una maggiore incidenza di disturbi psichiatrici rispetto ai controlli sani, di cui tra i più frequenti proprio i disturbi d'ansia e disturbi dell'umore.

Bibliografia di riferimento

- Alfradique I, Vasconcelos MM. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65:1266-71.
- de Araújo Filho GM, Pascalicchio TF, Sousa Pda S, et al. Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 100 patients. *Epilepsy Behav* 2007; 10:437.
- Panda PK, Ramachandran A, Tomar A, et al. Prevalence, nature, and severity of the psychiatric comorbidities and their impact on quality of life in adolescents with Juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2023; 142:109216.
- Pedersen SB, Petersen KA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:160.
- Vijai J, Cherian PJ, Stlaja PN, et al. Clinical characteristics of a South Indian cohort of juvenile myoclonic epilepsy probands. *Seizure* 2003; 12:490.

Se non è zuppa è pan bagnato (e invece era Coca Cola): quando sospettare l'emoglobinuria parossistica notturna in assenza di emoglobinuria

B. Vanorio¹, R. Luongo¹, L. Arcuri², M. Calvillo²

¹DINOEMI (Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili), IRCCS "G. Gaslini", Università di Genova

²UOC Ematologia pediatrica, IRCCS G. Gaslini, Università degli Studi di Genova

L'Emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è una rara causa di anemia emolitica mediata dal complemento, dovuta alla presenza di un clone cellulare con mutazioni somatiche nel gene del glicosilfosfatidilinositolo classe A (PIGA), responsabile dell'ancoraggio di proteine di superficie in grado di inibire l'attività del complemento. Sebbene la presentazione tipica sia caratterizzata da anemia emolitica intravascolare con emissione di urine ipercromiche dovute alla presenza dell'emoglobinuria notturna, l'EPN è associata ad anemia aplastica e ad aumentato rischio trombotico.

La rarità della patologia può portare ad un ritardo della diagnosi corretta come nel caso che vi presentiamo in cui la prima ipotesi di infezione da virus Epstein Barr (EBV) si è rivelata successivamente non corretta.

Il caso di Matilde inizia nel Febbraio 2019, all'età di 7 anni, con riscontro di piastrinopenia moderata isolata agli esami ematici eseguiti durante un episodio di faringotonsillite febbrile. Nei mesi successivi è comparsa per la prima volta neutropenia in associazione alla nota piastrinopenia, con riscontro di sierologia indicativa di infezione da EBV in atto. Gli accertamenti effettuati hanno permesso di escludere infezioni croniche e citopenie autoimmuni. A completamento diagnostico è stato eseguito l'aspirato midollare: l'assenza di elementi atipici ed il riscontro di numerose copie di EBV-DNA su sangue midollare hanno permesso di formulare l'ipotesi iniziale di citopenia secondaria ad infezione da EBV.

Durante il follow-up del 2020 e 2021, si è assistito ad un progressivo miglioramento della conta neutrofila ma ad una persistenza della piastrinopenia lieve e asintomatica, non responsiva alla terapia endovenosa con immunoglobuline.

A partire dal 2022 Matilde inizia a presentare, in corso di fatti infettivi o di vaccinazioni, degli episodi di anemia emolitica non autoimmune (con rialzo degli indici di emolisi e test di Coombs negativo), fino a luglio 2024 quando durante un episodio emolitico con anemizzazione severa (Hb 6.6 g/dl, con necessità di trasfusione di emazie), si associa per la prima volta all'emissione di urine color Coca Cola: è stata quindi effettuata la tipizzazione citofluorimetrica che ha rivelato la presenza del clone EPN del 99.3% sui granulociti e del 30% sugli eri-

trociti. L'analisi citofluorimetrica ha permesso dunque di porre diagnosi di Emoglobinuria parossistica notturna. Alla luce dell'alto rischio trombotico con una percentuale di clone così elevata, sono state effettuate una angiRM intracranica e una TC addome per escludere la presenza di trombosi in sedi atipiche. È stata quindi avviata terapia con l'inibitore del C5 del complemento, con netto calo degli indici di emolisi, progressivo incremento dei valori di emoglobina e normalizzazione delle urine.

In conclusione, il caso di Matilde evidenzia come l'EPN possa essere facilmente confusa con altre patologie più comuni, ritardando così una diagnosi corretta ed un trattamento adeguato. È quindi essenziale dosare il clone EPN in ogni paziente con anemia emolitica non autoimmune (dopo aver escluso le più comuni come ad esempio G6PD, sferocitosi o emoglobinopatie), insufficienza midollare o trombosi in sedi atipiche, anche in assenza di segni clinici specifici.

Bibliografia di riferimento

Hankins JS, Penkert RR, Lavoie P, Tang L, Sun Y, Hurwitz JL. Parvovirus B19 infection in children with sickle cell disease in the Hydroxyurea era. *Experimental Biology and Medicine* 2016; 241:749-754.

Kelleher JF Jr, Luban NL, Cohen BJ, Mortimer PP. Human serum parvovirus as the cause of aplastic crisis in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1984; 138:401-403.

Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Transient aplastic crisis in patients with sickle cell disease. B19 parvovirus studies during a 7-year period. *Am J Dis Child* 1992; 146:1328-1330.

Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H, Park C, Hubbard A, Bellah RD. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 Jul;157(1):119-21.

Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiakowski J, Cecil R, Cecil T, Cnaan A, Ohene-Frempong K. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103:422-427.

Galeotto fu il parvovirus

M. Vecchi¹, L. Cavalleri²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca*

²*Struttura Semplice di Oncologia Pediatrica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

A. è un bambino di due anni e mezzo, terzogenito di genitori non consanguinei di origine nigeriana, con anamnesi patologica silente. Da qualche giorno presenta febbre, diarrea, vomito e difficoltà nel mantenimento della stazione eretta e rifiuto della deambulazione. Viene valutato dal Curante che, nel sospetto di miosite, consiglia accesso in Pronto Soccorso; tuttavia, i genitori disattendono sue le indicazioni. A cinque giorni dall'esordio dei sintomi, A. viene trovato a casa scarsamente responsivo, viene allertato il 112. All'arrivo del mezzo di soccorso, A. è soporoso e poco contattabile, con *Glasgow Coma Scale* di 8, dispoico e

desaturante, ipotermico e con mucose pallide: viene somministrato carico volumico con cristalloidi a 30 ml/kg previo posizionamento di accesso intraosseo e viene avviata ossigenoterapia al 100% con *reservoir*. Si procede quindi a trasporto in elisoccorso. All'arrivo in Pronto Soccorso, l'emogasanalisi rileva un'acidosi metabolica (pH 7,011, lattati 23,33 mmol/l, BE -21 mmol/l) e agli esami ematici si riscontra anemia profonda microcitica (Hb 1,2 g/dl, MCV 63,2 fl), associata a reticolopenia (9000/mcl), con restanti linee cellulari nei limiti, alterazione dei parametri di funzione renale (creatinina 1,43 mg/dl, urea 122 mg/dl), diselettrolitemia (Na⁺ 153 mmol/l, K⁺ 5,3 mmol/l), aumento degli indici di citolisi (LDH 1565 U/l) e della troponina (483 ng/l) e PCR lievemente aumentata (1,4 mg/dl). Viene tempestivamente eseguita una trasfusione di emazie concentrate (25 ml/kg) ed intubazione orotracheale con avvio di ventilazione meccanica; viene effettuata una TC encefalo, negativa per sanguinamento acuto. Viene avviata una terapia antibiotica empirica con Amoxicillina/Clavulanato previa esecuzione di emocolture e si dispone il ricovero in ambiente intensivo. In terapia intensiva pediatrica, alla valutazione clinica, si evidenzia globosità addominale per epato-splenomegalia, con fegato e milza palpabili rispettivamente a 2 e 4 cm dall'arco costale. Vengono avviate le indagini laboratoristiche e strumentali per orientare il sospetto diagnostico: dagli accertamenti effettuati nell'ambito dell'anemia, emerge la presenza allo striscio di sangue periferico di emazie falciformi e all'elettroforesi dell'emoglobina di HbS 61%, HbF 21%, HbA2 4,3%. All'ecografia dell'addome si evidenzia una lieve epatomegalia e una splenomegalia, con diametro longitudinale di 10,3 cm (limite superiore per età 9 cm). Nelle 24 ore successive, l'emodinamica si mantiene stabile senza necessità di supporto aminico, con diuresi spontanea, e gli esami dimostrano buona resa emoglobinica (Hb 7,5 g/dl), miglioramento dei parametri di funzione renale e delle diselettrolitemie e normalizzazione dei lattati, con rientro dell'acidosi metabolica. Si procede pertanto ad estubazione e trasferimento in reparto di Ematologia pediatrica. In terza giornata di degenza, si assiste ad un nuovo calo dell'emoglobina (Hb 6,5 g/dl) e si procede a seconda trasfusione di emazie concentrate, con beneficio (Hb 9,7 g/dl). In sesta giornata di degenza, perviene l'esito dello screening infettivologico avviato all'ingresso: emerge una significativa positività per parvovirus B19 DNA su sangue (50.000.000 copie/ml); i restanti accertamenti colturali, virologici e sierologici risultano invece negativi. A. viene pertanto dimesso in ottava giornata di degenza con diagnosi di crisi aplastica da parvovirus B19 in paziente con drepanocitosi misconosciuta, in buone condizioni generali, con emoglobina stabile, reticolociti in aumento (268000/mcl) e con indici di flogosi negativi.

La crisi aplastica transitoria da parvovirus B19 nel paziente con drepanocitosi può causare un severo quadro anemico, legato alla citotossicità diretta del virus sui precursori eritroidi midollari. In presenza di un significativo calo dell'emo-

globina con reticolopenia si richiede l'ospedalizzazione con terapia trasfusionale. In caso di infezione, il paziente va considerato come potenziale fonte di contagio per i fratelli affetti da drepanocitosi non immuni. L'eventuale terapia con idrossiurea, agente mielosoppressore, va prudenzialmente sospesa. Tra le possibili complicanze acute che, raramente, possono verificarsi nel mese successivo alla crisi aplastica da parvovirus B19 si annoverano la crisi vaso-occlusiva, il sequestro splenico e epatico, la *acute chest syndrome*, un embolismo con necrosi midollare, la cardiomiopatia, la nefropatia o lo stroke; sono possibili esiti renali, cardiologici e neurologici a lungo termine. La crisi aplastica si risolve spontaneamente in circa 5-10 giorni, contestualmente alla risalita della conta reticolocitaria. Alla sua risoluzione, la terapia con idrossiurea può essere ripresa. L'immunità conferita dall'infezione è considerata permanente e ciò protegge in maniera piena da crisi aplastiche successive dovute al parvovirus B19.

Bibliografia di riferimento

- Hankins JS, Penkert RR, Lavoie P, Tang L, Sun Y, Hurwitz JL. Parvovirus B19 infection in children with sickle cell disease in the Hydroxyurea era. *Experimental Biology and Medicine* 2016; 241:749-754.
- Kelleher JF Jr, Luban NL, Cohen BJ, Mortimer PP. Human serum parvovirus as the cause of aplastic crisis in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1984; 138:401-403.
- Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Transient aplastic crisis in patients with sickle cell disease. B19 parvovirus studies during a 7-year period. *Am J Dis Child* 1992; 146:1328-1330.
- Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H, Park C, Hubbard A, Bellah RD. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 Jul;157(1):119-21.
- Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiakowski J, Cecil R, Cecil T, Cnaan A, Ohene-Frempong K. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103:422-427.

Per colpa di zia Pina!

M. Volonnino¹, E. Cirilli¹, M. Minerva^{1,2}

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Siena*

²*U.O.C. Pediatria, A.O.U. Senese*

Introduzione: L'esordio improvviso di sintomi neurologici è una causa frequente di accesso in PS e viene considerata un'urgenza pediatrica. Tra i sintomi neurologici più riscontrati rientra l'atassia, ossia una compromissione della coordinazione dei movimenti e dell'equilibrio. In età pediatrica le cause più comuni di atassia acuta sono: i processi flogistici del SNC (infettivi e non), le intossicazioni, i traumi, i deficit nutrizionali, gli eventi cerebro-vascolari, i tumori del SNC, nonché le polineuropatie acute e le patologie demielinizzanti. *red flags* per una patologia severa sottostante sono: la presenza di segni focali o meningei,

l'iporeflessia, l'oftalmoplegia e una maggiore durata dei sintomi.

Caso clinico: A., 15 anni, giungeva in PS accompagnata dalla madre per comparsa al risveglio di alterazione della marcia, rallentamento ideo-motorio e alterazione dello stato di coscienza. Non veniva segnalato nulla di fuori dall'ordinario nei giorni precedenti. Unica eccezione? La sera prima A. era stata ad una festa dove aveva assunto alcol e cannabinoidi (solo quelli, lo giurava!). Anamnesi patologica remota muta: non episodi simili pregressi, non familiarità per patologie neurologiche o psichiatriche, non farmacoterapie in atto.

Ad una prima valutazione clinica: GCS 14 (V5M6E3), SpO₂ 99% in AA, FR 18 apm, FC 89 bpm, PA 120/70 mmHg, TC 36°C. All'esame obiettivo generale nulla di anomalo, ma all'EON riscontro di: deambulazione atassica con lateropulsione a sinistra, Romberg positivo, impaccio dell'eloquio, rallentamento ideo-motorio, visione offuscata, midriasi bilaterale, nistagmo orizzontale battente a sinistra, prove indice-naso dismetriche, non deficit stenici.

Veniva eseguito prelievo ematico con emocromo, funzionalità epatica, PCR, elettroliti, coagulazione, beta-HCG, funzionalità epatica e renale ed EGA: tutto nella norma, come anche ECG ed ecocardiogramma. Al tossicologico: unica positività per cannabinoidi (negatività per barbiturici, BDZ, cocaina, MDMA, metadone, amfetamine ed oppiacei).

L'EEG mostrava rallentamento diffuso del ritmo di fondo, mentre all'RM encefalo (Figura 1) e tronco encefalico con studio angiografico eseguito in urgenza si osservava un dubbio artefatto a livello della arteria vertebrale sinistra su cui il collega radiologo aggiunge più punti interrogativi che certezze, citando: "flap intimale o artefatto (??)".



Figura 1.

Alla rivalutazione dopo un'ora si assisteva alla progressiva riduzione dello stato di coscienza (GCS 13). Dalla discussione multidisciplinare del caso emergeva

la proposta di centralizzazione presso centro pediatrico dotato di neurochirurgia (quello dell'angioRM è davvero un artefatto?) e l'esecuzione di puntura lombare. La soluzione era però nella stanza accanto, dove la madre di A. dopo l'ennesima telefonata agli amici della figlia aveva scoperto che, alla festa, la ragazza aveva assunto 15 compresse di un farmaco così descritto: pasticche rosa. Da qui veniva riconosciuta la principale indagata: la carbamazepina (CBZ) a lento rilascio. Tramite dosaggio plasmatico si confermava l'ipotesi: la carbamazepinemia era 18,20 ug/ml (range terapeutico 4-12 ug/ml, vedi Figura 2). Trovata la responsabile, veniva messo in atto il protocollo del CAV di riferimento: monitoraggio ECG, dosaggi seriati CBZ nelle 24h, dosaggio CPK e mioglobinememia nelle 24h, somministrazione di carbone attivo e procinetici, idratazione e v.v.

Concentrazione plasmatica	Effetti
4-12 mcg/mL	Range terapeutico
12-16 mcg/mL	Atassia, nistagmo, difetto di accomodazione
16-24 mcg/mL	Ottundimento, stupor
24-40 mcg/mL	Stato alternante tra coma reattivo, agitazione, allucinazioni, movimenti coreici
40-60 mcg/mL	Coma reattivo, midriasi fissa, rischio di convulsioni, movimenti decerebrati
>60 mcg/mL	Coma non reattivo, ipoventilazione, cardiotossicità, possibile stato epilettico

Altri possibili effetti da monitorare :

- ✓ aritmia/bradicardia/BB,
- ✓ alterazioni epatiche
- ✓ crush syndrome
- ✓ iperglicemia
- ✓ ipoNa, ipoK
- ✓ alterata termoregolazione

Figura 2.

A. veniva dunque ricoverata in Terapia Intensiva per le successive 24h, durante il quale veniva sottoposta a colloquio neuropsichiatrico per indagare la natura del gesto compiuto e successivamente trasferita in Pediatria. La carbamazepinemia si è gradualmente ridotta fino a rientrare nei valori di *range* terapeutico dopo circa 60h. I sintomi neurologici si sono anch'essi risolti anche se con una latenza di circa una giornata rispetto alla normalizzazione laboratoristica. Dopo una settimana dall'ingresso in PS, A. è stata dimessa con completa risoluzione dei sintomi e indicazione a follow-up psicologico.

Conclusioni: Le intossicazioni da sostanze o farmaci rientrano tra urgenze neurologiche le più frequenti. In età adolescenziale si assiste sempre di più all'abuso di farmaci, anche i meno conosciuti, che possono insidiosamente entrare in diagnosi differenziale con molte altre cause che richiedono un intervento tempestivo. In questo mare di difficoltà in cui ci si può trovare tra farmaci insospettabili, nuovi tossici in mercato ogni giorno e depistaggi radiologici ricordiamoci sempre i nostri strumenti: la rivalutazione clinica, la letteratura e la collaborazione multi-disciplinare.

Bibliografia di riferimento

Gallego MDC, Garcia MA. Acute Carbamazepine Intoxication. *Neurol Int.* 2022 Jul 22;14(3):614-618. doi: 10.3390/neurolint14030049. PMID: 35893284; PMCID: PMC93313061.

Garone et al, Acute ataxia in paediatric emergency departments: a multicentre Italian study, *Arch Dis Child* 2019.

Pavone et al, Ataxia in children: early recognition and clinical evaluation, *Italian J Pediatrics* 2017.

Non avevo capito un Occam! Una paziente complessa con una diagnosi semplice

A. M. Vrinceanu¹

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste*

In un'afosa giornata estiva nel reparto di Pediatria di un ospedale periferico, veniamo contattati dal Pronto Soccorso Generale per ricoverare Clara, una ragazza di 18 anni con S. da delezione 22q11. In anamnesi patologica remota Clara presentava una disabilità intellettiva, un'epilessia in trattamento, un'emiparesi conseguente a una emorragia intracranica perinatale e una Tetralogia di Fallot corretta con intervento cardiocirurgico. Alla presentazione Clara aveva tosse persistente e febbre da circa 2 settimane ed era già stata sottoposta a un ciclo di amoxicillina-clavulanato a dosaggio alto per una settimana, a cui non era conseguito alcun miglioramento. La radiografia del torace eseguita nel Pronto Soccorso il giorno dell'ingresso in reparto visualizzava un addensamento basale destro, avvalorando la diagnosi di polmonite. La ragazza necessitava di ossigenoterapia tramite maschera Venturi per saturazioni di ossigeno inferiori al 90%. Considerato il quadro complesso di base della ragazza, si richiedeva una consulenza infettivologica, che consigliava di avviare la terapia con infusioni endovenose di ceftobiprololo. Gli esami ematici all'ingresso erano tuttavia indifferenti. Dopo 48 ore, il tampone nasofaringeo eseguito all'ingresso è risultato positivo per *Mycoplasma pneumoniae*, per cui la terapia antibiotica di Clara è stata *shiftata* ad... azitromicina, con miglioramento delle saturazioni di ossigeno e sospensione dell'ossigenoterapia in circa 24 ore.

Discussione: Nel caso di Clara, la scelta di una terapia "aggressiva" è stata motivata da più fattori, tra cui il suo quadro sindromico e il fallimento della terapia con amoxicillina protetta. Avremmo potuto forse eseguire prima un ciclo di macrolide, secondo il rasoio di Occam, considerato che la diagnosi è stata sincrona ad un periodo di outbreak di polmoniti da *mycoplasma*, il quale dà epidemie ogni 3-5 anni (l'ultima ondata da novembre 2023 in poi, a circa 4 anni dalla precedente)¹ e sappiamo che può dare addensamenti focali e versamenti similmente ai batteri della polmonite tipica².

Il ceftobipolo è una cefalosporina di quinta generazione dal prezzo di circa 270 euro per giorno di terapia³. *Mycoplasma pneumoniae* è un batterio atipico senza parete cellulare, per cui anche le cefalosporine di ultima generazione risultano inefficaci⁴. Quando si richiede la consulenza infettivologica, è utile pertanto interfacciarsi in maniera attiva e contestualizzare le informazioni cliniche del paziente nel quadro epidemiologico del territorio in cui si opera.

Messaggi chiave:

- Elimina prima le ipotesi più semplici: anche i pazienti complessi possono avere patogeni comuni.
- Importanza dell'epidemiologia (essere consapevoli delle stagionalità e degli *outbreak* in corso).
- Anche il pediatra ha un ruolo fondamentale nella *stewardship* antibiotica.

Bibliografia

1. Edouard, S. et al. Large-Scale Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Marseille, France, 2023-2024. *Emerg Infect Dis* 30, 1481–1484 (2024).
2. Zheng, Y. et al. Early predictors of delayed radiographic resolution of lobar pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a retrospective study in China. *BMC Infectious Diseases* 24, 414 (2024).
3. Agenzia Italiana del Farmaco, Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Mabelio» (14A07699) (GU Serie Generale n.237 del 11-10-2014). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*.
4. Tsai, T.-A., Tsai, C.-K., Kuo, K.-C. & Yu, H.-R. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 54, 557–565 (2021).

Bambini con altri nomi

M. A. Zicoia¹

¹*Università degli studi di Milano Bicocca*

Muza è un bambino di 45 mesi che viene condotto all'Ospedale di Tosamaganga, Tanzania, per quadro di severo edema generalizzato comparso da tre settimane e ad andamento ingravescente. All'esame obiettivo, oltre all'edema esteso a volto, arti inferiori e superiori, si apprezzano aree di disepitelizzazione cutanea, capelli radi ed estremamente sottili. All'ammissione vengono eseguiti un emocromo completo con formula, che risulta nei limiti di norma; un esame delle urine, anch'esso risultato nella norma, e una glicemia da dito, che riscontra un quadro di ipoglicemia (46,8 mg/dl). I parametri antropometrici all'ingresso sono i seguenti: altezza 102 cm, peso 13.8 kg, middle upper-arm circumference (MUAC) 11.7 cm, rapporto peso altezza (-2SD/-1SD).

Grace è una bambina di 16 mesi che viene portata dai genitori all'ospedale per tosse persistente. Dall'anamnesi emerge, però, che da circa due giorni la bambina

presenta anche vomito e diarrea. I dati antropometrici della bambina all'ammissione sono i seguenti: peso corporeo 5 kg, altezza 64 cm, MUAC 11.5 cm, rapporto peso altezza inferiore alla -3 SD.

Presenta un quadro di disidratazione moderata caratterizzato da cute sollevabile in pliche, pianto senza lacrime, occhi incavati. Non sono apprezzabili edemi all'esame obiettivo. Gli esami ematochimici, la glicemia e i test rapidi per HIV e malaria risultano nei limiti di norma.

Nonostante l'importante divergenza di sintomatologia clinica all'ammissione, entrambi i pazienti descritti rappresentano due casi di malnutrizione acuta severa Infantile (SAM). La SAM è una condizione fisica definita utilizzando tre parametri antropometrici: il rapporto peso/altezza, che per definizione deve essere inferiore alla -3 deviazione standard, il MUAC, che deve essere inferiore a 11,5 cm e la presenza di edemi improntabili (1+ se coinvolgono solo gli arti inferiori, 2+ se coinvolgono sia arti inferiori che superiori e 3+ in casi di edema generalizzato). Questi criteri sono validi per i bambini di età tra i 6 e i 59 mesi di vita. Dal punto di vista della presentazione clinica, si distinguono tre forme di SAM: kwashiorkor, marasma e marasmic-kwashiorkor. Si tratta di presentazioni cliniche diverse, ma che sono tutte risultato di simili deficit nutrizionali.

Muza rappresenta un caso di kwashiorkor complicato da ipoglicemia al momento del ricovero. Il kwashiorkor è un quadro clinico determinato da una grave carenza proteica che si sovrappone ad un inadeguato apporto calorico. Si può verificare sia in seguito ad un mancato apporto che a perdite eccessive o incrementi del metabolismo basale causati da infezioni

croniche, nonché da carenze secondarie di vitamine e sali minerali. Le principali caratteristiche dei pazienti affetti da kwashiorkor sono edema bilaterale e accumulo di fluidi, perdita di appetito, capelli radi, fini, che cambiano colore (tendenti all'ocra/rossiccio), umore apatico ed irritabile, disepitelizzazione cutanea soprattutto nelle aree di maggiore edema.

L'ipoglicemia rappresenta una delle possibili complicanze acute della SAM ed è definita da un valore ematico inferiore a 54 mg/dl (<3 mmol/l). Spesso si presenta insieme all'ipotermia e insieme possono rappresentare due segni di sepsi/setticemia.

Grace, invece, è un tipico caso di SAM-*marasmic type* complicato da una forma di gastroenterite virale. Marasma infantile è il termine usato per indicare una malnutrizione grave il cui quadro clinico origina da un inadeguato apporto calorico-proteico dovuto ad un'alimentazione insufficiente, ad una compromissione grave di uno qualsiasi degli apparati dell'organismo o da abitudini alimentari incongrue dovute, ad esempio, ad un'alterazione dei rapporti genitori-figlio, a disturbi metabolici o a malformazioni congenite. Si può presentare a tutte le età, ma è più frequente tra i sei mesi e i tre anni con un'incidenza maggiore nel primo anno di vita. La principale manifestazione clinica è il deperimento marcato, con un peso corporeo inferiore al 60% del valore medio (50°

percentile) per età, oppure inferiore al 70% del valore ideale del rapporto peso/altezza e con riserve di grasso corporee scarse. La perdita di massa muscolare o delle riserve di grasso sottocutaneo è confermata all'ispezione e alla palpazione e quantificata dalla misurazione dei parametri antropometrici. Di solito non sono presenti edemi. La cute è secca e sottile, e, come nel kwashiorkor, i capelli possono essere radi e facilmente estraibili dal cuoio capelluto. I bambini sono quasi sempre apatici e astenici. L'atrofia delle papille filiformi della lingua è comune, così come la candidosi orale.

Il protocollo della gestione della SAM è uguale sia per i Marasmic che per i Kwashiorkor, con una sezione dedicata alla gestione delle complicanze acute (ipoglicemia, ipotermia, disidratazione senza shock, anemia, insufficienza cardiaca, dermatosi, complicanze gastrointestinali).

Il protocollo è diviso in tre fasi. La prima è quella di stabilizzazione che comprende la nutrizione e la stabilizzazione medica, il trattamento di complicanze potenzialmente letali e la correzione di carenze di micronutrienti. In questo frangente tutti i pazienti sono sottoposti a terapia antibiotica e l'alimento terapeutico utilizzato è il latte F75, la cui composizione è studiata per evitare il rischio della *refeeding syndrome*. Non è previsto incremento ponderale in questo periodo del trattamento e il paziente rimane in questa fase finché le complicanze mediche non si siano stabilizzate e l'appetito non migliori. La durata media è generalmente compresa fra 2 e 7 giorni.

La seconda fase è quella di transizione ed è necessaria per arrivare alla terza ed ultima fase evitando il sovraccarico di fluidi e l'insufficienza cardiaca. Essa comprende il passaggio da F75 a latte F100 o RUTF (*Ready To Use Therapeutic Food*). Rispetto al latte F75 la formula F100 offre un aumentato introito calorico e proteico ed è l'alimento terapeutico principale consigliato dalla WHO per questa fase. Se il bambino risponde bene al trattamento, non ci sono complicanze mediche e l'appetito è buono, si può gradualmente iniziare l'inserimento dell'alimento terapeutico RUTF. Si tratta di una pasta energetica a base di arachidi pronta all'uso senza necessità di diluizione o preparazione preventiva: ogni sacchetto di questo composto offre circa 500 kcal. In questa fase il paziente va incontro ad un graduale incremento ponderale prevenendo al contempo le complicanze della sovra alimentazione. I pazienti rimangono mediamente in questa fase per 2-3 giorni.

La terza ed ultima fase è quella di riabilitazione e può durare dalle 2 alle 6 settimane. Laddove il RUTF sia disponibile la maggior parte dei pazienti viene trattato come *outpatient* e viene programmato un follow-up a cadenza bisettimanale. Questa fase è quella in cui si effettua un'alimentazione intensiva per recuperare il peso perso. La stimolazione fisica e sensoriale devono essere garantite così come l'educazione nutrizionale. L'allattamento al seno è incoraggiato, la madre o il *caregiver* vengono formati per continuare l'assistenza domiciliare o indirizzati all'alimentazione supplementare se disponibile.

Al termine del trattamento il bambino viene considerato curato quando il rapporto peso-altezza supera la -2 DS per due visite consecutive o quando non abbiamo più la presenza di edema per almeno due settimane. In Tanzania circa il 30% dei bambini sotto i 5 anni sono definiti *stunted* (ossia *short for their age*) mentre il 3% sono definiti *wasted* (ossia hanno un peso per altezza < -3 DS). La percentuale dei bambini *stunted* è diminuita progressivamente nel corso degli anni (era il 48% nel 1999) mentre la percentuale dei bambini *wasted* non ha subito grosse modifiche nel corso del tempo.

L'analisi dello stato nutrizionale dei bambini tanzaniani pone però l'accento su un ulteriore dato preoccupante: la percentuale dei bambini sovrappeso per età che è in lento ma costante aumento. È quasi certo che nel prossimo futuro anche nei Paesi a *medium-low income* ci troveremo a dover affrontare questo aspetto della malnutrizione benché diametralmente opposto.

Musa e Grace rappresentano due manifestazioni della stessa malattia. L'esatto meccanismo fisiopatologico alla base di questa patologia che porta a manifestazioni cliniche così diverse ancora non è del tutto chiarito. Entrambi sono stati curati con il protocollo descritto, hanno avuto una prognosi favorevole e sono tuttora in follow-up presso l'*outpatient clinic* dell'Ospedale di Tosamaganga. Ulteriori studi sono necessari a proposito ma la presenza di linee guida internazionali semplici e chiare, come quelle proposte dalla WHO, aiutano i colleghi di tutto il mondo sia a riconoscere che a combattere questa malattia responsabile ogni anno di migliaia di decessi.

Una cellulite con tanta febbre: un esordio insidioso di LES complicato da MAS

G. Maestrini¹, S. D'Elisio², E. Fusco², D. Peroni¹, S. Abu Rumeileh²

¹U.O. Pediatria, Ospedale S. Chiara, Pisa

²Sez. Immunologia e Reumatologia Pediatrica, U.O. Pediatria, Ospedale S. Chiara, Pisa

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia autoimmune con un fenotipo clinicamente eterogeneo. Tra le varie complicanze organo-correlate, la sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una vera e propria emergenza. Nel LES la MAS ha un'incidenza dello 0.9-4.6%¹ e più spesso si manifesta all'esordio di malattia². Mancano attualmente criteri diagnostici validati per LES-MAS, sebbene siano stati proposti criteri classificativi preliminari³. La diagnosi di MAS in pazienti con LES non noto può risultare difficile, in quanto molte caratteristiche cliniche e laboratoristiche sono comuni sia ad altre condizioni (sepsi, neoplasie) che al LES stesso.

Presentiamo il caso di H., 16 anni, di origine africana, ricoverato presso il nostro reparto per sepsi con cellulite a carico dell'arto superiore sinistro e inferiore destro. All'ingresso è stata intrapresa terapia antibiotica ad ampio spettro e l'emocoltura è risultata positiva per *H. influenzae* di tipo B. Gli esami ematici mostravano un marcato aumento degli indici di flogosi (PCR 29.22 mg/dl, PCT 16 ng/dl) e si è osservato l'instaurarsi di una progressiva anemia normocitica associata a positività del test di Coombs, leucopenia e linfocitopenia. Data l'insolita presentazione di infezione invasiva da *H. Influenzae*, è stato effettuato screening autoimmunità con riscontro di autoanticorpi anti-nucleo (ANA) e anti ds-DNA positivi e complemento consumato (C3 86.1mg/dl, C4 3.5 mg/dl). Tali reperti e la comparsa di aftosi orale non dolente a livello del palato duro, appaiono diagnostici per esordio di LES (criteri ACR/EULAR 2019)⁴. Durante la degenza H. ha inoltre eseguito TC torace che ha evidenziato coinvolgimento polmonare con pattern tipo ground-glass. Nonostante il miglioramento delle lesioni cutanee e la riduzione degli indici di flogosi, H. ha continuato a presentare febbre a spike. Il riscontro di iperferritinemia, ipertrigliceridemia, aumento di AST, riduzione di fibrinogeno e VES, ha posto il sospetto di MAS, confermata poi all'aspirato midollare. Data l'acuzie e la progressione del quadro, durante la degenza è stata impostata terapia con immunoglobuline endovena a dosaggio immunomodulante ed anakrina, proseguendo la terapia antibiotica. La remissione del quadro, persistente al follow-up a sei mesi, è stata raggiunta tuttavia solo con l'introduzione di boli di metilprednisolone e successivo décalage, associando micofenolato mofetile e idrossiclorochina come terapia di fondo.

Il nostro caso descrive un paziente con sepsi e cellulite, in esordio di LES complicato da MAS, raramente riportato in letteratura. Il trattamento eseguito e lo stretto monitoraggio sottolineano come una pronta diagnosi sia essenziale per l'outcome.

Bibliografia

1. Griffin G, Sheno S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(4):101515. doi:10.1016/j.berh.2020.101515.
2. Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, Silverman ED, Hiraki LT. Features, Treatment, and Outcomes of Macrophage Activation Syndrome in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):616-624. doi:10.1002/art.40417.
3. Parodi A, Davi S, Pring AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3388-3399. doi:10.1002/art.24883.
4. M. Aringer et al., "2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus," *Arthritis Rheumatol.*, vol. 71, no. 9, pp. 1400–1412, 2019, doi: 10.1002/art.40930.

A volte l'anemia si può vedere: un curioso caso di angiodisplasia intestinale trattata con una procedura di radiologia interventistica

B. De Grande¹, A. Pepe¹, A. La Rosa², A. Chiaro², P. Gandullia²

¹Università di Genova. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

²IRCCS Giannina Gaslini, Genova

Il caso riportato vuole contribuire alla diagnosi precoce e al trattamento dell'angiodisplasia intestinale in età pediatrica, che, seppur rara, può comportare complicanze severe richiedenti politrasfusioni e/o interventi chirurgici demolitivi. Presentiamo il caso di una bambina di 10 anni, giunta alla nostra attenzione per un episodio lipotimico.

La sua storia iniziava con accesso presso il PS di un altro Centro per astenia, inappetenza ed incontinenza fecale associata ad estremo pallore muco-cutaneo. Anamnesi remota silente, accrescimento staturponderale adeguato. Agli esami ematochimici riscontro di una severa anemia microcitica isolata (Hb 3,7 g/dl, MCV 60,9 fl), cui seguiva la prima trasfusione di emazie concentrate e avvio di supplementazione marziale per via orale. Dopo due mesi di benessere, si presentava presso il PS del nostro Centro per lipotimia improvvisa associata a persistenza agli esami di anemia severa e sangue occulto fecale positivo. Si avviava pertanto iter diagnostico che, escluse le principali cause ematologiche, si è focalizzato sul versante gastroenterologico. Veniva posta indicazione ad eseguire una valutazione panendoscopica (esofago-gastro-duodenoscopia, colonscopia e videocapsula) con il riscontro di una lesione piana, intensamente eritematosa di aspetto simil-angiomatico ricoperta da mucosa integra a livello della plica cecale, senza alcun segno di sanguinamento attivo/recente. L'approfondimento con idro-RMN confermava la presenza di un'angiodisplasia cecale (14x24 mm, spessa 4mm), rifornita da parte di un ramo terminale dell'arteria mesenterica superiore (AMS). Date le caratteristiche e la sede della lesione, l'elevato rischio di perforazione con trattamento convenzionale endoscopico con argon-laser e il rischio di ischemia intestinale in caso di embolizzazione selettiva, si optò, in accordo con i colleghi di radiologia interventistica, per un trattamento endovascolare. Tramite cateterismo super-selettivo venivano posizionate spirali al fine di ridurre il calibro del vaso principale rifornente la lesione, favorendo la formazione di rami collaterali evitando complicanze ischemiche. La procedura si è conclusa in assenza di complicanze con stabilità clinica della paziente anche ai controlli successivi e risoluzione del quadro clinico, laboratoristico e sospensione progressiva della terapia marziale.

In conclusione, l'angiodisplasia intestinale deve essere considerata nella diagnosi differenziale di anemia severa repentina con esordio lipotimico in una storia di apparente benessere. Tale quadro spesso è indicativo della perdita di un iniziale meccanismo di compenso in caso di stitichidio ematico cronico con valori emoglobinici troppo bassi rispetto alla richiesta in fase di accrescimento. Il sospetto è indirizzato dalla clinica e permette di far riferimento a Centri di III livello per la diagnosi mirata mediante tecniche adeguate (videocapsula endoscopica e idro-RMN) e il trattamento meno invasivo.

Un trauma cranico lieve: il pelo nell'uovo

C. Caridi¹, F. Pezzotta¹, A. Suppa¹, S. Matarese², E. Giacheri³

¹DINOGMI-Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili, Università di Genova

²UOC Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso - IRCCS Istituto Giannina Gaslini

³UOC Terapia Intensiva e Semi-Intensiva Neonatale e Pediatrica - IRCCS Istituto Giannina Gaslini

Sergio, 14 mesi, veniva condotto in PS per caduta in casa dalla propria altezza scivolando su un giocattolo, riportando un trauma occipitale contro il pavimento in legno. La madre riferiva pianto immediato, non vomiti nè perdita di coscienza. Inizialmente si presentava irritabile ed inconsolabile (P-GCS 14) e per tale motivo veniva visitato in braccio alla mamma con esame neurologico parziale e di difficile esecuzione, e si avviava osservazione clinica. Alla rivalutazione, dopo alcune ore persisteva irritabilità ed emergeva rifiuto della deambulazione con emiparesi a sinistra più marcata all'arto inferiore. Veniva quindi effettuata TC encefalo senza mdc con riscontro di *piccolo infarto ischemico acuto in territorio di arterie perforanti dell'arteria cerebrale media destra; si associavano multiple calcificazioni puntiformi in corrispondenza dei nuclei della base bilateralmente nel contesto di sospetta angiopatia mineralizzante*. Sergio veniva quindi ricoverato e sottoposto ad angioRM encefalo con conferma del quadro radiologico. Ecocardiografia e screening coagulativo escludevano altre cause di stroke pediatrico. Veniva pertanto avviata terapia profilattica con acido acetil-salicilico a 4 mg/kg/die e presa in carico neuro-fisiatrica per riabilitazione.

L'angiopatia mineralizzante è una condizione rara che delinea lo stadio finale della vasculopatia lenticolostriatale (LSV) e rappresenta un fattore di rischio per stroke ischemico dei gangli della base e del talamo a seguito di traumi cranici minori durante l'infanzia. La LSV è un reperto aspecifico e multifattoriale, riscontrabile alle ecografie transfontanellari nel primo anno di vita, definita come iperocogenicità delle arterie lenticolostriatali che originano dalla cerebrale media

e che sono deputate ad irrorare i gangli della base e del talamo. Si verifica più comunemente nei maschi tra i 6 e i 18 mesi, mentre è meno comune dopo i 2 anni in base a peculiarità anatomiche delle arterie lenticolostriatali tipiche dell'infanzia: la loro origine ad angolo acuto dalla cerebrale media (che si amplia nel corso della vita) le renderebbe più predisposte all'occlusione causata da un insulto meccanico anche di lieve entità. Se mineralizzate, tali arterie risultano più rigide e ancora più suscettibili allo *shear-stress* causato dal trauma. Inoltre, alcuni riferimenti in letteratura pongono l'ipotesi che la mineralizzazione di tali vasi comporti una contrattilità alterata, portando a difetti di barriera e favorendo eventi trombotici. La patogenesi della LSV è idiopatica; in letteratura viene ipotizzata una risposta aspecifica dell'encefalo a un insulto nel periodo prenatale o perinatale (asfissia, infezioni intrauterine, precipitoso con utilizzo di ventosa e conseguente ampio cefaloematoma. La prognosi non è ancora ben definita: in alcuni casi regredisce spontaneamente, in altri evolve verso la mineralizzazione perivascolare, condizione di ipercellularità della parete arteriosa. Si manifesta solitamente con emiparesi dopo un trauma cranico lieve.

Il gold standard diagnostico è la TC cerebrale senza MdC che permette di identificare le calcificazioni nei vasi lenticolostriatali. In un paziente con fontanella anteriore ancora aperta, l'ecogenicità delle calcificazioni può essere indetificata tramite l'ecografia transfontanellare. La RM permette di identificare l'ischemia del territorio gangliocapsulare ma non le calcificazioni, sottostimando la diagnosi. La terapia antiaggregante non è uniformemente condivisa, in quanto il meccanismo dello stroke sembra essere di origine meccanica, conseguente al trauma e legato alla rigidità dei vasi, situazione in cui l'aspirina non previene necessariamente l'occlusione; inoltre, in letteratura sono riportati casi di recidiva di stroke in pazienti in terapia con cardioASA. I pazienti con angiopatia mineralizzante potrebbero essere quindi a rischio recidiva nonostante la profilassi; la raccomandazione principale resta quella di educare i genitori per prevenire ulteriori traumi cranici. La prognosi generalmente è favorevole in circa $\frac{3}{4}$ dei pazienti, tuttavia, in una parte dei bambini con angiopatia mineralizzante che riportano stroke in seguito a trauma cranico minore possono persistere emiparesi o deficit neurologici minori.

In conclusione, l'arteriopatia mineralizzante va sospettata nei casi di stroke in pazienti dai 6 ai 18 mesi e sebbene la RM mostri più sensibilità nella diagnosi di stroke pediatrico, l'anamnesi positiva per un trauma cranico, seppur minore, richiede il completamento radiologico con TC senza mdc.

Bibliografia

Bhardwaj H, Swami M, Singh A, Kaushik JS. Mineralizing angiopathy presenting with recurrence of basal ganglia stroke following minor head trauma. *J Postgrad Med.* 2019 Apr-Jun;65(2):116-118. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_474_18. PMID: 30924444; PMCID:

PMC6515775.

Goraya JS. Mineralizing Lenticulostriate Vasculopathy: An Emerging Risk Factor for Basal Ganglia Stroke After Minor Head Trauma in Young Children. *Pediatr Neurol.* 2023 Aug;145:22-27.

Ivanov I, Zlatareva D, Pacheva I, Panova M. Does lenticulostriate vasculopathy predispose to ischemic brain infarct? A case report. *J Clin Ultrasound.* 2012;40:607e610.

Jauhari P, Sankhyan N, Khandelwal N, Singhi P. Childhood Basal Ganglia Stroke and its Association with Trivial Head Trauma. *Journal of Child Neurology.* 2016;31(6):738-742. doi:10.1177/0883073815620674.

Kiruthiga Sugumar, Aakash Chandran Chidambaram, Bobby Deepthi, Sriram Krishnamurthy & C. G. Delhikumar (2022) A rare cause of stroke in young children: minor head trauma associated with mineralising lenticulostriate angiopathy in three patients, *Paediatrics and International Child Health*, 42:2, 67-71.

Lingappa L, Varma RD, Siddaiahgari S, Konanki R. Mineralizing angiopathy with infantile basal ganglia stroke after minor trauma. *Dev Med Child Neurol.* 2014 Jan;56(1):78-84.

Volvolo da malrotazione intestinale in un lattante: una sfida diagnostica

M. Ferrari¹, E. Perre¹, V. F. Lombardo², F. Di Florio², C. Ghizzi³

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna*

²*UO Pediatria, Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi, Bologna*

³*Direttrice Dipartimento Materno Infantile AUSL Bologna*

Introduzione: Il volvolo da malrotazione intestinale è una condizione rara, che generalmente si manifesta entro i primi anni di vita e rappresenta un'emergenza chirurgica. Una diagnosi precoce, specialmente nei bambini in età pre-verbale, costituisce una sfida per il pediatra ed è essenziale ai fini di evitare complicanze potenzialmente fatali.

Caso clinico: N. è un bambino di 1 anno, altrimenti sano, con anamnesi patologica remota negativa per ospedalizzazione o interventi chirurgici. Circa una settimana prima aveva presentato un episodio di otite media acuta, trattato con antibioticoterapia. Veniva condotto in Pronto Soccorso Pediatrico per insorgenza di irritabilità e inappetenza dal risveglio, a cui nel corso della giornata era seguito un riferito episodio di perdita di coscienza (a detta della madre, della durata di pochi secondi) seguito da due episodi di vomito. All'arrivo in Pronto Soccorso N. si presentava tendente al sopore, risvegliabile allo stimolo verbale (*Verbal* secondo scala AVPU), in assenza di ulteriori segni neuropatologici acuti. Il paziente era apiretico, con pressione arteriosa pari a 110/65, sopra i limiti per età (90° percentile: 105/55) e con tendenza alla bradicardia. La restante obiettività cardiaca, toracica e addominale rientrava nei limiti della norma. Venivano contattati i Colleghi Rianimatori, avviato monitoraggio dei parametri vitali, eseguito ECG, posizionato accesso venoso ed effettuati emogasanalisi, con iniziale acidosi metabolica, ed esami ematochimici, che evidenziavano una leucocitosi neutrofila

ed un netto aumento della glicemia (230 mg/dl). Nel sospetto di una patologia a carico del sistema nervoso centrale (SNC) venivano eseguite TC encefalo con mezzo di contrasto, risultata negativa per masse cerebrali espansive o alterazioni strutturali organiche, e rachicentesi, con fuoriuscita di liquor limpido. Veniva quindi avviata antibioticoterapia empirica ad ampio spettro con Ceftriaxone. All'ecografia-FAST eseguita in PS si riscontrava una falda di versamento libero in addome. In virtù di quest'ultimo dato, del persistente stato soporoso e dell'età del paziente, per escludere patologie addominali acute di pertinenza chirurgica, veniva effettuato approfondimento radiologico *in primis* tramite RX addome (Figura 1), risultato poco dirimente se non per la presenza di alcuni livelli idro-aerei nel tenue. L'ecografia addome (Figura 2) eseguita in urgenza rilevava una marcata distensione di anse del tenue in emiaddome destro, con pareti ispessite e iperemiche, e un marcato ispessimento della radice del mesentere adiacente, che risultava dislocato al fianco destro.



Figura 1. RX addome.

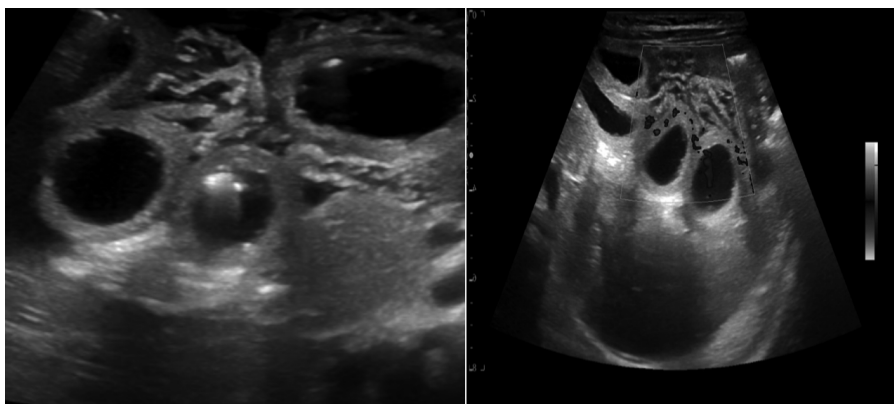


Figura 2. Ecografia dell'addome

Gli aspetti ecografici e l'età del piccolo paziente indirizzavano pertanto la diagnosi verso un volvolo del tenue su probabile malrotazione. N. veniva pertanto trasferito presso il reparto di Chirurgia Pediatrica, dove veniva sottoposto a intervento di derotazione di matassa intestinale convoluta, resezione di tratto intestinale ileale e anastomosi termino-terminale intestinale.

Discussione: Il volvolo è una patologia potenzialmente fatale che si verifica prevalentemente nei primi anni di vita e la cui presentazione clinica è tipicamente caratterizzata da vomito biliare, dolore e distensione addominale. Come nel caso di N., i bambini in età pre-verbale possono presentare quadri clinici atipici predominati da pianto inconsolabile, irritabilità, fino ad alterazione dello stato di coscienza, rendendo la diagnosi non sempre immediata.

È pertanto fondamentale includere tra le diagnosi differenziali, in lattanti con alterazione dello stato di coscienza, anche patologie addominali acute come il volvolo, che necessitano di una diagnosi tempestiva ai fini di evitare gravi complicanze come la necrosi dell'intestino. L'ecografia addome si è dimostrata essere un valido strumento diagnostico, di pronta disponibilità, eseguibile al letto del paziente, con un ridotto tempo di esecuzione.

Bibliografia

Evidence-based diagnosis of malrotation and volvulus. Applegate KE. *Pediatr Radiol* 2009; 39 Suppl 2:S161-S163.

Intestinal Rotation Abnormalities and Midgut Volvulus, Langer JC., *Surg Clin North Am.* 2017 Feb;97(1):147-159. doi: 10.1016/j.suc.2016.08.011. PMID: 27894424.

Making the diagnosis of midgut volvulus: Limited abdominal ultrasound has changed our clinical practice, K Wong et al. *J Pediatr Surgery*(2020).

Vomito da malrotazione intestinale a esordio tardivo, Vestri et al, *Medico e Bambino*, Dipartimento di Pediatria e di Chirurgia Pediatrica, Università di Firenze, Ospedale Meyer, Firenze.

Ultrasound for the diagnosis of malrotation and volvulus in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Nguyen HN, Kulkarni M, Jose J, Sisson A, Brandt ML, Sammer MBK, Pammi M. *Arch Dis Child.* 2021 Dec;106(12):1171-1178. doi: 10.1136/archdischild-2020-321082. Epub 2021 Apr 20.

Quando un sorriso non passa

F. Pezzoli¹, M. Bagni¹, E. Trinati¹

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS*

Presentiamo il caso clinico di S.T., un bambino di 3 anni che si è presentato presso un ospedale rurale del West Africa per una sospetta infezione genitale, in seguito ad una circoncisione effettuata al domicilio da personale non medico circa diciotto giorni prima. All'esame clinico, si obiettivava un'infezione locale con una lesione necrotico-ulcerativa nella zona del glande; il paziente si presen-

tava, inoltre, con febricola (37,8°), trisma e rigidità muscolare caratterizzata da flessione degli avambracci, semiflessione delle ginocchia ed iperestensione dorsale. Attraverso un'anamnesi difficoltosa è stato poi scoperto che la rigidità muscolare era presente da circa tre giorni e che il paziente, vivendo in una zona rurale, non aveva ancora avviato il calendario vaccinale.

Nel sospetto di tetano generalizzato da *Clostridium tetani* (seppur non potendo effettuare esami microbiologici per mancanza di risorse adeguate), è stato applicato lo score di Dakar (vedi Tabella 1) per valutare la gravità del quadro clinico ed è stato avviato il trattamento con terapia antibiotica (metronidazolo e ceftriaxone, in mancanza di penicillina), siero antitetanico e diazepam endovenoso per il controllo degli spasmi muscolari; a livello locale, è stata eseguita quotidianamente disinfezione con acqua ossigenata. Durante la degenza, il quadro clinico è progressivamente migliorato e si è assistito ad una netta riduzione della rigidità muscolare. Dopo 12 giorni di terapia antibiotica endovenosa e miorelassanti, il paziente è stato dimesso in buone condizioni cliniche.

	1 punto	0 punti
Periodo di incubazione	<7 giorni	>7 giorni
Esordio	<48 ore	≥ 48 ore
Porta d'entrata	Ombelico, utero, intramuscolare, chirurgico, frattura aperta, ustioni	Altre porte d'entrata o sito sconosciuto
Parossismi	Presenti	Assenti
Temperatura	>38,4°C	≤38,4°C
Frequenza cardiaca		
• Adulto	≤120	≤120
• Neonato	≤150	≤150

Tabella I - Score di Dakar

Tetano lieve: 0-1 Tetano moderato: 2-3 Tetano grave: 4-6

La patogenesi del tetano è legata alla produzione di tossine da parte di *Clostridium tetani*, un batterio anaerobio che si trova nel suolo e nelle feci animali. Il *C. tetani* penetra nel corpo umano attraverso ferite cutanee e germina in ambienti anaerobici, producendo successivamente tossine bloccanti il rilascio di neurotrasmettitori inibitori. Il periodo di incubazione del tetano varia da 1 a 60 giorni, ma in media è di 7-10 giorni. I sintomi clinici includono rigidità muscolare, spasmi dolorosi e instabilità autonoma, che può portare a bradicardia fino all'arresto cardiaco.

La diagnosi si basa su criteri clinici e, ove disponibili, su indagini microbiologiche. La gestione del tetano richiede una combinazione di terapie antibiotiche, miorilassanti e siero anti-tossina.

L'incidenza del tetano è significativamente diminuita nei paesi con programmi di vaccinazione efficaci ma resta una minaccia nei contesti in cui l'accesso alle cure mediche è limitato o la vaccinazione è scarsamente praticata. Il caso intende sottolineare l'importanza della profilassi antitetanica e della gestione tempestiva delle complicanze legate al tetano. L'adozione di protocolli di vaccinazione e terapie mirate riduce la morbilità e la mortalità associate a questa patologia. Inoltre, si vuole sottolineare l'importanza della sensibilizzazione e dell'accesso universale ai servizi di vaccinazione, specialmente nei paesi con risorse limitate. La presentazione di casi clinici come questo può contribuire ad una migliore comprensione della malattia e alla promozione di interventi efficaci per prevenire non solo il tetano ma anche e le altre malattie per cui è disponibile la vaccinazione.

Bibliografia

- Berkowitz AL. Tetanus, Botulism, and Diphtheria. Continuum (Minneapolis, Minn). 2018 Oct;24(5, Neuroinfectious Disease):1459-1488. [PubMed].
- Kenu E, Sint TT, Kamenga C, Ekpini R. Early Infant Male Circumcision in Cameroon and Senegal: Demand, Service Provision, and Cultural Context. *Glob Health Sci Pract*. 2016 Jul 13;4 Suppl 1(Suppl 1):S18-28. doi: 10.9745/GHSP-D-15-00185. PMID: 27413080; PMCID: PMC4944576.
- Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017 Feb 10;92(6):53-76. [PubMed].
- Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):362-70. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60236-1. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25149223; PMCID: PMC5496662.

Uno strano caso di ipertensione endocranica

G. Gizzi¹, F. Gambardella¹, F. Mela¹, C. Santucci¹, C. Mercuri¹,
M. Molteni^{1,2}, G. Piccolo^{1,2}, A. Verrico², C. Milanaccio²

¹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili DINOGMI, Università di Genova

²UOSD Neurooncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Introduzione: I tumori melanocitari primari del sistema nervoso centrale (SNC) sono entità estremamente rare ed aggressive, rappresentando lo 0.05% dei tumori del SNC¹. L'incidenza stimata è circa dello 0.005 per 100000 pazienti e interessano più frequentemente l'età adulta, pur essendo descritti rari casi in età pediatrica². I melanociti originano dalla cresta neurale e durante l'embriogenesi migrano localizzandosi in qualsiasi distretto (ad esempio cute, occhio, leptome-

ningi), causando, in caso di proliferazione incontrollata, melanomi cutanei o, più raramente, condizioni primarie del SNC. In quest'ultimo caso si distingue una forma solida, il melanoma primario del SNC, e una forma diffusa con infiltrazione degli spazi subaracnoidei e dell'encefalo, la melanomatosi leptomeningea diffusa³. L'analisi molecolare gioca un ruolo fondamentale nella differenziazione tra forme secondarie, con mutazioni prevalentemente a carico dei geni KRAS, HRAS BRAF e KIT, e forme primarie, con mutazioni a carico dei geni GNAQ, GNA11, PLCB4 e CYSLTR2⁴. Le manifestazioni cliniche sono estremamente aspecifiche, potendo mimare una miriade di condizioni e rendendo ancora più complessa la diagnosi⁵. Talvolta la melanomatosi leptomeningea diffusa è associata a nevi melanocitici congeniti giganti, soprattutto nei bambini con melanomatosi neurocutanea^{4,6}. Trattandosi di forme rare, ad oggi non esistono trattamenti standardizzati e la sopravvivenza, nonostante i differenti approcci terapeutici, risulta essere molto bassa.

Caso clinico: Un ragazzo di 15 anni, in buona salute, normopeso, a dicembre 2023 iniziava a lamentare cefalea subcontinua ed episodi di offuscamento del visus. Agli accertamenti iniziali si riscontrava papilledema bilaterale e microemorragie circostanti per cui si eseguiva RM encefalo con quadro di pseudotumor cerebri e idrocefalo incipiente con segni di scompenso. Trattato dapprima con acetazolamide e prednisone, quindi con rachicentesi evacuativa per peggioramento della sintomatologia cefalgica ed episodi di vomito mattutino, veniva ripetuta RM encefalo che documentava un infarcimento emorragico cortico-piale del giro frontale medio sinistro associato a trombosi venosa acuta. Per persistenza della dilatazione ventricolare, si posizionava derivazione ventricolo peritoneale, con risoluzione del quadro clinico. Le indagini radiologiche seriate effettuate successivamente risultavano stabili. A giugno 2024 per primo episodio comiziale (crisi generalizzata tonico-clonica), si effettuava RM che mostrava un incremento delle dimensioni della lesione in sede cortico-piale del giro frontale medio di sinistra. Le caratteristiche radiologiche includevano iperintensità in T1, presenza di lacune necrotiche intralesionali e incremento dei rapporti Cholina/Cr e Cho/NAA, suggestive di elevata attività biologica. Sottoposto a intervento neurochirurgico di exeresi subtotale della componente lesionale, l'esame istologico poneva diagnosi di melanomatosi leptomeningea diffusa, localizzata esclusivamente a carico del sistema nervoso centrale. L'indagine molecolare evidenziava una mutazione patogenetica a carico del gene KRAS (c.181C>A). Veniva pertanto avviato trattamento radioterapico cranico-spinale con boost sul residuo lesionale associato a chemioterapia quotidiana con temozolomide. Al termine della radioterapia, data l'assenza di trattamenti chemioterapici standardizzati, si avviava immunoterapia, trattamento approvato per il melanoma avanzato, condizione equiparabile alla melanomatosi leptomeningea diffusa.

Discussione: La melanomatosi leptomeningea diffusa è una rara neoplasia me-

lanocitaria primitiva del sistema nervoso centrale che deriva dalla trasformazione neoplastica dei melanociti delle leptomeningi. Interessa maggiormente l'encefalo rispetto al midollo spinale ed è più frequente nel sesso maschile⁷. La prevalenza è incerta considerando che la maggior casistica descrive solo 26 casi, 7 dei quali di età inferiore a 18 anni⁸. I sintomi d'esordio sono estremamente aspecifici, ascrivibili tipicamente ad ipertensione endocranica e deficit focali. Radiologicamente tale condizione è caratterizzata da iperintensità in T1 e ipointensità in T2, può mimare inizialmente fenomeni di stroke ma solitamente l'evidenza radiologica delle lesioni risulta tardiva². Dal punto di vista molecolare, l'unico oncogene associato è KRAS, così come nel melanoma metastatico diffuso e la melanomatosi neurocutanea. Per tale ragione, data l'assenza di trattamenti standardizzati efficaci associati a miglioramento dell'outcome, diversi studi hanno mostrato come l'utilizzo dell'immunoterapia, trattamento di riferimento per il melanoma metastatico, determini in una significativa quota di pazienti una risposta oggettiva e un beneficio clinico duraturo. [8] I farmaci cardine sono due inibitori dei checkpoint immunitari: ipilimumab, inibitore del CTLA-4 determina lo "spegnimento" dei linfociti localizzati a livello linfonodale, e nivolumab, anti PD-1 determina l'inattivazione dei linfociti T⁹. Pur avendo scardinato negli anni l'assioma di un sistema nervoso centrale immunologicamente isolato dalla barriera ematoencefalica (BEE), non è ancora chiaro come tali molecole possano attraversarla, si ipotizza che tale passaggio sia consentito dall'interruzione della BEE a causa delle alterazioni strutturali e molecolari causate dalle neoplasie. Nel SNC per garantire valori di pressioni endocranica costanti, è presente un sottile equilibrio tra la risposta immunitaria infiammatoria e adattativa, con l'entrata in gioco di vari meccanismi immunosoppressivi che vengono alterati quando presenti cloni neoplastici. Inoltre, non è ben chiaro come alcuni immunoterapici, come ipilimumab e nivolumab, diano risultati soddisfacenti in alcune tipologie di tumori del SNC, i quali determinano una riduzione della proliferazione e della funzione delle cellule T¹⁰.

Lo schema terapeutico si basa sulla somministrazione combinata dei due farmaci ogni 21 giorni per 4 volte e successivamente la somministrazione del solo nivolumab ogni due o quattro settimane. Trattandosi di modulatori del sistema immunitario, pur essendo una terapia ben tollerata, i maggiori effetti collaterali sono rappresentati dalla comparsa di disordini autoimmuni quali tiroidite, colite e epatite, che esordiscono spesso in maniera subdola. La colite immuno-correlata è un effetto collaterale associato sia a nivolumab che ipilimumab, con un incremento dell'incidenza in caso di terapia combinata. Nella maggior parte dei casi sono stati segnalati eventi di basso grado che non hanno necessitato l'interruzione della somministrazione degli immunoterapici, mentre, le forme gravi sono state segnalate in una minoranza di casi necessitando la sospensione, anche definitiva, della terapia¹¹.

Bibliografia

1. Sitovskaya, D A et al. "Pervichnyi diffuznyi melanomatoz myagkoi mozgovoï obolochki: obzor literatury i sobstvennoe nablyudenie" [Primary diffuse meningeal melanomatosis: a literature review and a case report]. *Arkhiv patologii* vol. 84,1 (2022): 27-32. doi:10.17116/patol20228401127.
2. Tavana Rad, Salim et al. "Nonsyndromic Primary Diffuse Leptomeningeal Melanomatosis in a Child." *Iranian journal of child neurology* vol. 15,3 (2021): 153-157. doi:10.22037/ijcn.v15i2.20159.
3. Garbacz, Tomasz et al. "Primary diffuse meningeal melanomatosis - a rare form of meningeal melanoma: case report." *BMC neurology* vol. 19,1 271. 5 Nov. 2019, doi:10.1186/s12883-019-1460-x.
4. Pellerino, Alessia et al. "Primary Meningeal Melanocytic Tumors of the Central Nervous System: A Review from the Ultra-Rare Brain Tumors Task Force of the European Network for Rare Cancers (EURACAN)." *Cancers* vol. 16,14 2508. 10 Jul. 2024, doi:10.3390/cancers16142508.
5. Eichberg, Daniel G et al. "Primary Diffuse Leptomeningeal Melanomatosis: Case Report and Review of the Literature." *World neurosurgery* vol. 122 (2019): 648-655. doi:10.1016/j.wneu.2018.11.163.
6. Viswanathan, Lakshminarayanapuram G et al. "Diffuse Meningeal Melanomatosis with Congenital Facial Nevus in an Adult." *Annals of Indian Academy of Neurology* vol. 26,6 (2023): 1006-1007. doi:10.4103/aian.aian_579_23.
7. Liubinas, Simon V et al. "Primary melanocytic neoplasms of the central nervous system." *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* vol. 17,10 (2010): 1227-32. doi:10.1016/j.jocn.2010.01.017.
8. Baumgartner, Alicia et al. "Novel Insights into Diagnosis, Biology and Treatment of Primary Diffuse Leptomeningeal Melanomatosis." *Journal of personalized medicine* vol. 11,4 292. 12 Apr. 2021, doi:10.3390/jpm11040292.
9. Sampson, John H et al. "Brain immunology and immunotherapy in brain tumours." *Nature reviews. Cancer* vol. 20,1 (2020): 12-25. doi:10.1038/s41568-019-0224-7.
10. Brastianos, Priscilla K et al. "Phase II study of ipilimumab and nivolumab in leptomeningeal carcinomatosis." *Nature communications* vol. 12,1 5954. 12 Oct. 2021, doi:10.1038/s41467-021-25859-y.
11. Tawbi, Hussein A et al. "Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study." *The Lancet. Oncology* vol. 22,12 (2021): 1692-1704. doi:10.1016/S1470-2045(21)00545-3.

Quando non sai a cosa pensare... pensaci! al "Grande Mimo": lupus eritematoso sistemico ed esordio con embolia polmonare

D. La Cognata¹, M. Ferrigno¹, C. Nannola¹,
N. La Loggia¹, A. Di Nora¹, P. Smilari², T. Timpanaro²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Catania

²U.O.C. Clinica Pediatrica, A.O.U. Policlinico "Gaspare Rodolico", Catania

Caso clinico: Eleonora, 15 anni, si ricovera per febbre persistente da circa 40 giorni. Anamnesi patologica remota apparentemente muta. In associazione alla febbre, trattata solo con paracetamolo al bisogno, da circa cinque settimane ha presentato sinto-

matologia caratterizzata da algie muscolari, astenia profonda, inappetenza. Per il persistere della sintomatologia, giungeva al pronto soccorso dove è stato eseguito prelievo ematochimico con riscontro di positività anticorpale per *Chlamydia pneumoniae* e lieve anemia/leucopenia per cui ha praticato terapia con claritromicina con scarso beneficio clinico. All'ingresso in reparto la ragazza si presenta in condizioni generali mediocri, febbrile (T.C. 38.4°C), il colorito è roseo-pallido, il tempo di *refill* capillare nella norma, la FC 135/bpm, con soffio sistolico 2/6 al *centrum cordis*, al torace murmure vescicolare normotrasmeso ma con evidenza di rientramenti al giugulo e sottodiaframmatici. Viene dunque eseguito prelievo ematochimico con riscontro di lieve anemia, leucopenia e minimo rialzo degli indici di flogosi e consulenza cardiologica con riscontro di "insufficienza di grado moderato della valvola mitrale, modesta ipercogenicità dei lembi con accenno a inginocchiamento del lembo anteriore". In considerazione dell'obiettività clinica suggestiva per coinvolgimento cardio-polmonare, ad approfondimento si esegue la TC del collo-torace che documenta l'assenza di lesioni espansive e la presenza di embolia polmonare, in particolare di "difetto di riempimento parziale di un ramo dell'arteria polmonare destra per il LID con trombo disposto a cavaliere tra due rami segmentari", per cui viene intrapresa terapia anti-coagulante con eparina a basso peso molecolare. Giunge frattanto l'esito degli esami ematochimici eseguiti da protocollo F.U.O. che mostrano un quadro di ANA positività per cui, in considerazione dell'embolia polmonare, della compromissione cardiaca, della anemia, della leucopenia, dell'età e del sesso della paziente, nel sospetto di lupus eritematoso sistemico (LES), viene eseguito dosaggio degli Anticorpi Anti-DNA Nativo con esito pari a >379 (positivo se >15), dosaggio C3 e C4 (inferiori alla norma) e analisi delle urine delle 24h con riscontro di proteinuria (794 mg/24h) e albuminuria. Sulla base dei criteri EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*), viene posta diagnosi definitiva di LES. Eleonora ha quindi avviato terapia cortisonica e con idrossiclorochina, con progressivo miglioramento delle condizioni cliniche generali e della curva termica e con risoluzione dell'anemia e della leucopenia. In relazione al quadro di embolia polmonare è stato inoltre eseguito approfondito studio dell'assetto coagulativo della paziente: l'analisi degli anticorpi anti-fosfolipidi (anticorpi Anti-Cardiolipina e Anticorpi Anti-B2-Glicoproteina I) e del LAC (eseguita in due determinazioni successive) ha dato esito negativo. Lo studio dei Fattori II, V e X e della proteina S libera è risultato nella norma. In conclusione, è stata confermata la diagnosi di LES con esordio atipico rappresentato dall'embolia polmonare, in assenza di positività per anticorpi anti-fosfolipidi.

Discussione: Il LES è una malattia autoimmune cronica multi-sistemica; tra i sintomi più comuni vi sono affaticamento estremo, dolori articolari e muscolari, febbre ed eruzioni cutanee, tra cui il caratteristico "eritema a farfalla"; in altri casi i pazienti possono sperimentare problemi renali, disturbi cardiaci o neurologici; la varietà dei sintomi è uno dei motivi per cui la diagnosi di LES può essere difficile, rappresentando una delle principali sfide diagnostiche. Le cause del lupus non sono ancora comple-

tamente chiarite, ma si ritiene che siano coinvolti fattori genetici, ormonali e ambientali. La diagnosi si realizza sulla base dei criteri EULAR che rappresentano una combinazione di esami clinici e test di laboratorio. Il LES si associa talora, ma non sempre, alla sindrome da Anticorpi Anti-Fosfolipidi, una condizione in cui l'organismo produce anticorpi diretti contro i fosfolipidi, componenti essenziali delle membrane cellulari, per cui si verifica uno stato pro-trombotico; i criteri diagnostici comprendono la rilevazione di anticorpi come gli anticorpi anti-cardiolipina e gli anticorpi anti- β 2-glicoproteina I, insieme alla presenza di un lupus anticoagulante.

Questi marker non solo confermano la diagnosi di sindrome da Anticorpi Anti-Fosfolipidi ma possono anche aiutare a prevedere la gravità della malattia e il rischio di eventi tromboembolici. In alcuni casi inoltre il LES, pur senza positività degli anticorpi anti-fosfolipidi, è responsabile in forma isolata di fenomeni pro-trombotici. In conclusione, il LES è una malattia complessa che richiede un'attenzione costante e un trattamento adeguato; questo caso illustra la complessità del LES e di come esso possa fare esordio sotto forma di embolia polmonare, pur in assenza di positività degli anticorpi anti-fosfolipidi.

Take Home Messages:

- L'embolia polmonare come prima manifestazione di lupus eritematoso sistemico è rara ma possibile; ciò evidenzia la complessità della malattia.
- Il LES si associa spesso alla sindrome da Anticorpi Anti-Fosfolipidi, condizione autoimmune caratterizzata dalla presenza di anticorpi diretti contro i fosfolipidi, componenti fondamentali delle membrane cellulari, tale da provocare fenomeni pro-trombotici.
- Il LES è responsabile, anche in forma isolata, di fenomeni pro-trombotici.

Bibliografia

Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020 Jun 2;172(11): ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020. PMID: 32479157.

Kokosi M, Lams B, Agarwal S. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Clin Chest Med.* 2019 Sep;40(3):519-529. doi: 10.1016/j.ccm.2019.06.001. PMID: 31376888.

Shin, J.I.; Lee, K.H.; Park, S.; Yang, J.W.; Kim, H.J.; Song, K.; Lee, S.; Na, H.; Jang, Y.J.; Nam, J.Y.; et al. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 6714. <https://doi.org/10.3390/jcm11226714>.

Cerebral Edema on a Slow Roll

N. La Loggia¹, A. Di Nora¹, M. Ferrigno¹,
C. Nannola¹, L. Grassi¹, T. Timpanaro¹

¹*Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Catania*

A. è una ragazzina di 14 anni che per malessere generale, astenia e tachicardia da circa due giorni accedeva al Pronto Soccorso Generale di un ospedale di periferia

dove, in seguito al riscontro di glicemia 494 mg/dl, somministravano 10 UI di insulina rapida e la dimettevano a domicilio. Per la persistenza della sintomatologia, dopo poche ore dal primo accesso, A. veniva accompagnata presso un altro Pronto Soccorso dove eseguivano EGA venoso con riscontro di grave acidosi (pH < 7, pCO₂ 14 mmHg, HCO₃ indosabile, K 2,7 mmol/l, Na 135 mmol/l) per cui veniva avviata terapia endovenosa con soluzione fisiologica, bicarbonati e potassio... per circa 24 ore consecutive, con continue oscillazioni del pH e della glicemia! Solo dopo 24 h veniva avviata terapia con soluzione glucosata e insulina e poche ore dopo veniva trasferita presso il nostro reparto. All'ingresso presentava FR 25 atti/minuto, FC 80 bpm, PA 118/68 mmHg, all'EGA pH 7.37, pCO₂ 22 mmHg, HCO₃ 10.5 mmol/l, K 1.5 mmol/l, glucosio 213 mg/dl: decidevamo di continuare con la terapia infusione, secondo protocollo SIEDP della chetoacidosi diabetica, monitorando attentamente pressione, frequenza cardiaca e altri sintomi correlabili all'edema cerebrale, conseguenza che temevamo considerato il trattamento eseguito nelle ore precedenti. Nei giorni successivi si assisteva ad un graduale miglioramento del compenso glicemico e A. si presentava in buone condizioni cliniche, pur con persistenza dell'ipokaliemia di difficile correzione... Ma, dopo circa 130 ore, quando credevamo di essere al di fuori della finestra di manifestazione per l'edema cerebrale, la ragazza iniziava a riferire offuscamento visivo e si osservavano ptosi palpebrale e strabismo divergente dell'occhio destro. La RM encefalo mostrerà un quadro di aree edemigene diffuse e una focalità emorragica contestuale compatibile con chetoacidosi diabetica (DKA), per cui la ragazza veniva presa in carico dai colleghi rianimatori che iniziavano un trattamento con mannitolo, con lenta ma completa risoluzione del quadro clinico. Il mannitolo è stato preferito alla soluzione ipertonica per maggiore esperienza di utilizzo da parte dei colleghi. L'edema cerebrale è la complicanza più temuta della DKA, che si sviluppa tipicamente entro 12 ore dall'inizio del trattamento, ma che può presentarsi anche già all'esordio e fino a 24-48 ore dopo l'inizio del trattamento. Il nostro caso ci ha insegnato che tale manifestazione può verificarsi anche successivamente, dovendo quindi tenere alta l'attenzione specie in quei casi con noto errato trattamento all'esordio.

Il nostro binomio è: di fronte ad una DKA trattata male all'esordio, pensa all'edema cerebrale fino a prova contraria!

Se la vita ti dà limoni...

L. Marano¹

¹Università degli Studi di Udine

Conosciamo Giuseppe, ragazzo di quasi 15 anni, che, da un mese, presenta episodi quotidiani di cefalea bitemporale a carattere costrittivo, frequentemente

anche al risveglio, di durata variabile (dai 10 minuti alle 3 ore) e spesso associati a lieve vertigine soggettiva (non sono presenti invece fotofobia, fonofobia, osmofobia o nausea). Il ragazzo nega risvegli notturni per cefalea ma riferisce cefalea da sforzo (il dolore viene scatenato e esacerbato anche da esercizio fisico). Non ha mai presentato vomiti, diplopia, deficit stenici o sensitivi, risulta stabilmente apiretico. Ha inoltre eseguito una visita oculistica 15 giorni prima, con VOO e FOO nella norma.

Anamnesi muta per patologie di rilievo, mentre per l'aspetto degli apprendimenti, tra i 10 e i 14 anni, vengono riferite alcune difficoltà scolastiche, al momento è certificato per dislessia, discalculia e disortografia.

Alla valutazione clinica Giuseppe si presenta in buone condizioni con obiettività generale e neurologica nella norma. È alto 193.5 cm (100°p, z-score 3.26) per 92 kg (99°p, z-score 2.30), in visita pressione arteriosa 119/78 mmHg, frequenza cardiaca 70 bpm. Lo sviluppo puberale è completo e non è stato avviato precocemente. Alla luce di quanto riportato, viene quindi rilasciata impegnativa per RM encefalo, eseguita con e senza MdC tre giorni dopo. Alle immagini (Figura 1 e 2) è visibile una formazione a contenuto liquido con dimensioni di 65 x 78 mm e sviluppo cranio-caudale di 91 mm (volumetricamente paragonabile a un limone di medie dimensioni) a partenza dalla regione temporale destra con estensione in regione frontale omolaterale, presenta aspetti compressivi sul corno frontale ventricolare destro e sul terzo ventricolo, con focale dislocazione della linea mediana (massimo di 10 mm) ed iniziali aspetti di dilatazione ventricolare sinistra. Appaiono improntati anche il chiasma ottico, lievemente stirato verso sinistra, insieme al peduncolo ipofisario e le arterie cerebrale anteriore e media di destra. La lesione non è impregnabile dal contrasto e risulta inquadabile come lesione cistica non aggressiva, verosimilmente una cisti aracnoidea.



Figura 1. RM T1 - sagittale

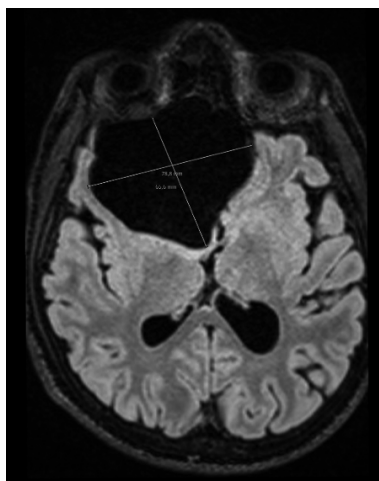


Figura 2. RM T1 - assiale

La famiglia è stata subito messa in contatto con il neurochirurgo che a breve eseguirà un intervento di fenestrazione della cisti con approccio endoscopico. Ulteriori accertamenti sono previsti nel pre- e post- operatorio.

Il caso in esame vuole portare all'attenzione come una cefalea, per quanto comune nell'età adolescenziale, non può essere sottovalutata ed etichettata come affezione endemica nella popolazione, soprattutto di fronte a segnali di allarme.

Bibliografia

D. Martens et al., «Cerebral MRI and EEG studies in the initial management of pediatric headaches», *Swiss Med Wkly*, vol. 142, n. JULY, 2012, doi: 10.4414/smw.2012.13625.
J. Cherian, A. Viswanathan, e R. W. Evans, «Headache and arachnoid cysts», *Headache*, vol. 54, n. 7, pagg. 1224–1228, 2014, doi: 10.1111/HEAD.12415.

K. Kanamori e S. Miyama, «Classification of pediatric headache cases referred to a neurology department», *Pediatr Int*, vol. 64, n. 1, gen. 2022, doi: 10.1111/PED.15181.

K. Merison e M. C. C. Victorio, «Approach to the Diagnosis of Pediatric Headache», *Semin Pediatr Neurol*, vol. 40, dic. 2021, doi: 10.1016/J.SPEN.2021.100920.

M. S. Robbins e C. Szperka, «Headache in Children and Adolescents», *Continuum (Minneapolis Minn)*, vol. 27, n. 3, pagg. 703–731, giu. 2021, doi: 10.1212/CON.0000000000000993.

T. Eidlitz-Markus, A. Zeharia, Y. H. Cohen, e O. Konen, «Characteristics and management of arachnoid cyst in the pediatric headache clinic setting», *Headache*, vol. 54, n. 10, pagg. 1583–1590, nov. 2014, doi: 10.1111/HEAD.12470.

Quando l'adenovirus dà alla testa!

I. Mattia^{1,2}, V. La Sala^{1,2}, C. Radice¹, P. Ricciardelli¹, F. Marchetti^{1,3}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma mater Studiorum, Università di Bologna

³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Caso clinico: Bambina di 16 mesi che giunge in Pronto Soccorso per primo episodio di crisi convulsiva associata a diarrea e inappetenza. Ha presentato tre episodi critici: i primi due con deviazione dello sguardo e scosse ai quattro arti a rapida risoluzione e un terzo episodio, che si è verificato durante la degenza, di durata maggiore per cui è stato somministrato diazepam endorettale con rapida risoluzione della crisi. Non ha avuto rialzo termico.

Per escludere una diselettrolitemia o un'ipoglicemia come causa dell'episodio sono stati eseguiti esami ematici comprensivi di emocromo, indici di flogosi, elettroliti e glicemia risultati nella norma. Durante la degenza è stata avviata terapia di supporto endovenosa ed eseguito un elettroencefalogramma che ha escluso anomalie epilettiche. Alla luce del quadro clinico di alvo diarroico è stata eseguita una coprocoltura e ricerca di virus su feci tramite PCR multiplex che ha rivelato una positività per adenovirus.

Discussione: Le convulsioni in corso di gastroenterite (CWG) sono una condizione clinica caratterizzata da convulsioni, solitamente in apiressia, in corso di un quadro clinico caratterizzato da vomito e/o diarrea di origine virale, in bambini altrimenti sani e in assenza di infezioni al SNC, disidratazione o diselettrolitemia¹, come nel caso descritto. In merito ai meccanismi patogenetici di quest'associazione l'ipotesi attualmente più accreditata dice che le CWG siano dovute a un calo della soglia convulsiva, a causa di uno stato infettivo, in soggetti predisposti, similmente a quanto accade nelle convulsioni febbrili.

Alcuni virus enteropatogeni sembrano in grado di alterare la soglia convulsiva attraverso il rilascio di citochine e specifici mediatori che agendo sul SNC possono determinare una disregolazione dei neurotrasmettitori¹. Le crisi convulsive associate a gastroenterite hanno un carattere benigno e presentano un'età di picco simile a quella delle convulsioni febbrili. Gli episodi si possono verificare con caratteristiche a grappolo, come nel nostro caso.

È noto che gli agenti infettivi maggiormente coinvolti sono il rotavirus e il norovirus^{1,2}. Tuttavia, durante la pandemia da SARS-CoV-2, si è assistito ad un aumento dell'incidenza di gastroenterite da adenovirus e le caratteristiche cliniche delle convulsioni benigne in corso di tale infezione sono risultate simili a quelle da norovirus³. È importante ricordare che nella metà dei casi la ricerca sulle feci di rotavirus o di altri agenti patogeni quali adenovirus e norovirus può risultare negativa, ma questo non esclude la diagnosi di CWG.

Le convulsioni in corso di gastroenterite hanno una prognosi benigna, con pressoché totale assenza di sequele neurologiche e normale sviluppo psicomotorio, indipendentemente dalla severità clinica della fase acuta.

Il caso descritto ci conferma che è verosimile pensare che per la vaccinazione anti-rotavirus i casi di CWG associati a questo virus sono epidemiologicamente in diminuzione e che l'adenovirus è un agente causale di questa manifestazione impegnativa ma a prognosi benigna che deve essere tenuto in considerazione.

Bibliografia

1. Del Bono C, Ciambrelli F, Rocca A, Pierantoni L, Gennari M, Lanari M. Convulsioni e gastroenterite: un caso che insegna. *Medico e Bambino* 2022;41(9):589-592.
2. Castellazzi L, Principi N, Agostoni C, Esposito S. Benign convulsions in children with mild gastroenteritis. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(5):690-5. doi: 10.1016/j.ejpn.
3. Na H, Lee S, Kim SH, Kim YO. Changes in frequency of benign convulsions with mild gastroenteritis and their viral causes before and during the COVID-19 pandemic: a single-center study. *Clin Exp Pediatr*. 2024;67(4):213-220.

Quando le anemie sono una questione di VITA... MINE

T. Passarella¹, E. Alboreto¹, C. Costagliola¹,
F. Serafino¹, M. Di Jorgi¹, L. Arcuri^{1,2}, M. Calvillo²

¹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Genova

²UOC Ematologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

L'anemia è una condizione comune in pediatria che talvolta può presentarsi come un'urgenza in Pronto Soccorso. In queste situazioni individuare l'eziologia è fondamentale per avviare precocemente un trattamento adeguato.

Presentiamo due casi di anemia macrocitica giunti da carenza di Vitamina B12 giunti alla nostra attenzione.

Una bambina di 9 anni giunge in PS per artralgie e astenia da un mese. Presenta tachicardia, soffio sistolico e pallore mucocutaneo, agli esami evidenza di grave anemia macrocitica (Hb 4.3 g/dl, MCV 110,7 fl), piastrinopenia e neutropenia lievi con latticodeidrogenasi molto aumentata. In anamnesi emerge intervento di resezione intestinale perinatale per enterocolite necrotizzante. La valutazione morfologica del sangue periferico evidenza megalocitosi con cellule eritroidi e mieloidi immature, neutrofili iperlobulati e assenza di blasti. Per il quadro suggestivo viene effettuato dosaggio di vitamina B12 con riscontro di deficit (100 pg/ml, VN 191-663 pg/ml), associato ad elevati livelli di omocisteina e acido metilmalonico.

Una bambina di 5 anni viene trasferita da altro Centro per comparsa di sopore, acidosi metabolica e anemia grave durante episodio di gastroenterite. Ai primi esami conferma di anemia grave macrocitica (Hb 7,3 g/dl post trasfusione, MCV 103,3 fl) con reticolocitopenia, positività degli indici di emolisi, Coombs negativo, iperuricemia ed epatosplenomegalia. Con tali dati si eseguono ulteriori esami come dosaggio della vitamina B12 e acido folico e, nel frattempo, per escludere patologia linfoproliferativa, viene effettuata valutazione midollare che non mostra atipici ma solo granulociti ipersegmentati. Per il quadro neurologico si richiede RM che evidenzia quadro di leucoencefalopatia con ipotrofia cerebrale. Dall'approfondimento anamnestico emerge che la bambina segue una dieta vegana e non ha mai eseguito integrazione vitaminica, dato confermato dal sopraggiunto valore di vitamina B12 (100 pg/ml, VN 191-663 pg/ml).

In entrambi i casi, dopo iniziale supporto trasfusionale, la supplementazione con idrossicobalamina ha determinato il progressivo miglioramento clinico e la risoluzione della citopenia.

Il deficit di B12 si instaura cronicamente per carenza dall'introito alimentare o

dell'assorbimento intestinale e si presenta con anemia megaloblastica associata a quadri complessi e talvolta molto gravi. In regime d'urgenza riconoscere l'eziologia di un'anemia grave rappresenta una sfida clinica, risulta quindi fondamentale un'accurata anamnesi e una valutazione clinico-laboratoristica mirata, tenendo presente anche cause apparentemente "banali" come un deficit vitaminico.

Mycoplasma-induced rash and mucositis

G. Pellizzari¹

¹*Specializzazione di Pediatria, Dipartimento di Medicina, Università degli studi di Udine*

Un bambino di 10 anni giunge in PS per un quadro di febbre dal giorno precedente, associata a tosse e lesioni vescicolari al cavo orale, a livello genitale e cutaneo (Figura 1 e 2). All'esame obiettivo si riscontravano crepitii e fischi bilaterali per cui, nel sospetto di un'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* (MP), si avviava terapia domiciliare con azitromicina e salbutamolo. Il giorno seguente il piccolo veniva ricoverato per un quadro di ipoalimentazione secondario a mucosite e odinofagia, associato a peggioramento delle lesioni al glande, comparsa di iperemia congiuntivale e persistenza di vescicole cutanee alla radice degli arti, tosse e febbre. Agli esami ematici, si riscontrava linfopenia (1030/mmc), PCR di 116 mg/l e IgM positive per MP, con restanti valori in range, per cui si poneva diagnosi di MIRM (*Mycoplasma-induced rash and mucositis*). Veniva pertanto proseguito il trattamento con azitromicina e, viste le difficoltà di alimentazione per os, si avviava idratazione ev. Inoltre, considerando lo stato di flogosi polmonare, cutaneo e mucosale si impostava terapia antinfiammatoria e cortisonica associando anche salbutamolo inalatorio per contrastare la broncostrizione e ossigenoterapia per meno di 24 ore visto l'impegno respiratorio e i valori di saturazione di ossigeno non ottimali in aria ambiente nella prima giornata di degenza. Oltre a questi trattamenti, sono stati utilizzati anche prodotti topici per dare sollievo e accelerare la guarigione della congiuntivite, delle lesioni cutanee e di quelle mucosali con graduale miglioramento clinico che ha permesso la dimissione dopo cinque giorni. A sei giorni dal rientro a domicilio veniva eseguita una nuova valutazione urgente per riduzione dell'alimentazione causata da importante odinofagia. All'esame obiettivo risultava però un franco miglioramento mucosale, sia a livello orale che genitale, con risoluzione della congiuntivite, lesioni cutanee crostose e lieve persistenza di tosse. Vista l'incongruenza tra la sintomatologia riferita e l'obiettività clinica veniva richiesta una consulenza ORL con riscontro di mucosite del baselingua, della laringe sovraglottica e dell'ipofaringe, per cui, nel sospetto di una possibile resistenza del patogeno all'azitromicina, si poneva indicazione ad un nuovo ricovero ospedaliero per eseguire

idratazione ev, terapia con levofloxacin ev, glucocorticoidi e trattamento analgesico. Venivano inoltre ripetuti gli esami ematici che risultavano nella norma, salvo un lieve aumento della PCR (15,9 mg/l), persistenza di IgM per MP positive con IgG in aumento e ANA 1:80 con *pattern fine speckled*. Al termine di sette giorni di terapia antibiotica ev, visto il netto miglioramento clinico, si dimetteva con l'indicazione a proseguire la terapia per os per ulteriori tre giorni ed eseguire controlli programmati che hanno mostrato un decorso privo di recidive o complicanze tardive.

Con la definizione *Mycoplasma-induced rash and mucositis* (MIRM) ci si riferisce alla malattia muco-cutanea associata a MP. È caratterizzata da un esordio in età pediatrica con predominanza di lesioni mucosali e scarso coinvolgimento cutaneo ed entra in diagnosi differenziale con diverse patologie, tra cui la sindrome di Steven-Johnson (SJS), la necrosi epidermica tossica (TEN) e la malattia di Kawasaki incompleta o atipica.

I criteri diagnostici tipici sono:

- Febbre, tosse e reperti auscultatori compatibile con infezione da MP
 - Riscontro laboratoristico di MP
 - Desquamazione cutanea <10% della superficie corporea
 - Coinvolgimento di almeno due sedi mucosali
 - Lesioni vesciolo-bollose, a bersaglio, papulari o maculari, o rash morbilliforme.
- Per quanto riguarda il trattamento, nella maggior parte dei casi la terapia con azitromicina e corticosteroidi a breve durata d'azione è sufficiente, solo raramente si riscontra refrattarietà per cui si rendono necessarie ulteriori terapie come, antibiotici di seconda linea, farmaci immunosoppressori o immunoglobuline.

Cosa mi ha insegnato questo caso? Che il coinvolgimento sia respiratorio che mucosale deve porre il sospetto di MIRM.

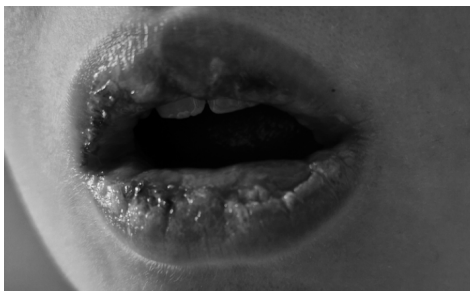


Figura 1. Lesioni mucosali alle labbra.

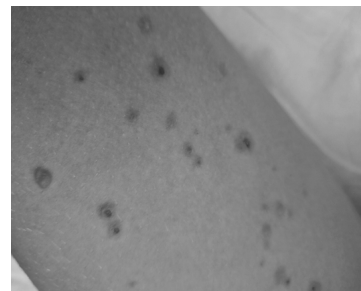


Figura 2. Lesioni cutanee alla radice dell'arto inferiore destro.

Bibliografia

Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis. Chi Li, Jikui Deng. Article e01973. 15 April 2024.

Mycoplasma pneumoniae-Induced Rash and Mucositis (MIRM). Garrett F. Frantz; Scott A. McAninch. Authors: Garrett F. Frantz; Scott A. McAninch. Affiliations: Baylor Scott

and White; Baylor Scott & White Health Care. Last Update: April 28, 2024. Overlapping clinical presentation of Mycoplasma-induced rash and mucositis and drug-induced Stevens Johnson Syndrome: A case report. Elias Marquart, Tamar Kinaciyar. Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. PMID: PMC10484956 PMID: 37693950.

Incremento delle infezioni pediatriche da Streptococco di gruppo A e complicanze trombotiche: studio retrospettivo e case series di trombosi dei seni venosi cerebrali

E. Perre¹, M. Ferrari¹, E. Filice², G. Stera², R. Francavilla², C. Ghizzi³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

²UO Pediatria, Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi, Bologna

³Direttrice Dipartimento Materno Infantile AUSL Bologna

Introduzione: L'inverno del 2022 ha visto un significativo aumento delle infezioni da malattia invasiva da streptococco di gruppo A (iGAS) nei pazienti pediatrici in Europa, come segnalato dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e da numerosi report nazionali, inclusi quelli italiani. Presso l'Ospedale Maggiore di Bologna, abbiamo osservato un aumento delle diagnosi di infezioni da Streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEGA), da "classiche" faringotonsilliti a complicanze gravi come la trombosi dei seni venosi cerebrali (CVST), una rara ma seria complicanza legata in primis all'otite media acuta e alla mastoidite in età pediatrica, spesso correlata all'infezione streptococcica. La diagnosi di CVST può essere complessa a causa della variabilità del quadro clinico, ma è cruciale per garantire una gestione ottimale.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su quattro pazienti pediatrici ricoverati tra novembre 2022 e marzo 2023 presso l'Ospedale Maggiore di Bologna. L'obiettivo era confrontare i dati clinici e terapeutici con la letteratura scientifica riguardante la gestione della CVST associata a infezioni da *Streptococcus pyogenes*. Abbiamo anche valutato l'incidenza delle infezioni da SBEGA nei pazienti pediatrici afferenti al Pronto Soccorso dello stesso ospedale, nel periodo tra settembre 2019 e maggio 2023 per concretizzare l'evidenza di aumentata incidenza delle infezioni non solo all'interno della nostra realtà ospedaliera, ma anche di tutti i paesi interessati dal fenomeno in atto. La diagnosi di infezioni da SBEGA è stata effettuata attraverso criteri clinici (rash scarlattiniforme, Isaac score >5), conferme tramite test rapido e colture microbiologiche di sangue o tessuti biologici.

Risultati: I pazienti studiati, rapporto maschi femmine 1:1, avevano un'età compresa tra 11 mesi e 8 anni, con una media di 3,7 anni. Tre pazienti non avevano patologie pregresse, mentre uno presentava un'anamnesi patologica remota di cefalea trattata presso un altro centro con diagnosi di cefalea tensiva. Al momento

dell'ingresso in Pronto Soccorso una paziente aveva da poco terminato un ciclo di terapia antibiotica con amoxicillina per otite, un altro stava effettuando la medesima terapia da circa 3 giorni.

All'ingresso, tutti i pazienti presentavano segni di setticemia, come febbre e astenia, associati a sintomi di infezione otogena (otorrea mono/bilaterale in tre casi e otalgia nel quarto caso). In aggiunta, sono stati riscontrati isolatamente nausea/vomito, sonnolenza, dolore addominale e coxalgia. Gli esami ematici iniziali mostravano leucocitosi neutrofila (media: 25.700/mm³; percentuale media di neutrofili: 73,5% ± 35%) e indici infiammatori elevati (PCR media: 21,5 ± 5,7 mg/dL, PCT media: 16,8 ± 27,4 ng/mL) (Figura 1). In due casi, le emocolture risultavano positive per *Streptococcus pyogenes*, mentre in un terzo caso sono stati rilevati elevati titoli anticorpali contro lo streptococco attraverso la misurazione di anticorpi anti-Streptolisina O e anti-DNasi-B streptococcica (rispettivamente 1.783 U/l e 853 U/ml) a distanza di alcune settimane dall'evento.

RISULTATI	VALORI DI RIFERIMENTO	M-8 ANNI	M-11 MESI	F1-3 ANNI	F2-3 ANNI
GB	5,4 -13,8 X 10 ⁹ /L	14,31	27,34	15,55	45,59
GR	3,85 - 5,15 x 19*12/L	5,05	3,99	5,05	5,04
HB	10,7 -13,9 g/dl	13,9	9,5	11,1	12,6
Neu (F)	25 - 68 %	96,4	85,3	21,4	90,8
Lin (F)	28 -59 %	1,7	9,8	11,4	3,8
Mon (F)	1,5 -9 %	1,6	4,3	0	5,2
Neu	1,5 -8,5 X 10 ⁹ /L	13,78	23,31	10,41	41,38
Lin	2,2 -8,5 x 10 ⁹ /L	0,25	2,69	3,33	1,74
Mon	0,1-1,1 X 10 .. 9/L	0,23	1,18	1,78	2,35
PLT	200 -460 x 10 ⁹ /L	168	239	637	532
PT	0-1 2	1,58	1,28	1,36	1,25
aPTT	0,82 -1,25	2,1	1,16	1,27	1,32
Fibrinogeno	150-400	514	470	860	626
Na	136-145	133	129	135	135
K	3,5 -5,3	3,2	4,4	4,1	4,6
PCR	0-0 5	12,44	21,84	18,42	33,23
PCT	<0,5	57,8	5,2	1,2	3
Emocolture		NEG	POS	NEG	POS
Microorganismo identificato		//	<i>S. pyogenes</i> (Group A)	//	<i>S. pyogenes</i> (Group A)
Liquor chimico-fisico e colturale		Non eseguito	Non eseguito	NEG	NEG
TAS		1783		<100	
Anti-Dnasi B		853		<50	

Figura 1.

La TC e l'angio-TC eseguite in urgenza hanno rivelato in tutti i pazienti otomastoidite con trombosi del seno sigmoideo omolaterale in tutti i pazienti, con coinvolgimento del seno cavernoso in un caso (Figura 2, 3 e 4).

Il trattamento instaurato ha incluso antibiotici ad ampio spettro somministrati per via parenterale e anticoagulanti (eparina a basso peso molecolare). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a miringotomia e due hanno necessitato di un'otomastoidectomia, con esito di completa guarigione (Figura 5).

Nell'analisi retrospettiva degli accessi al Pronto Soccorso Pediatrico dell'Ospe-
dale Maggiore tra settembre 2019 e maggio 2023, è stato registrato un incre-
mento significativo delle infezioni da SBEGA sia in termini assoluti sia relativi
agli accessi pediatrici totali (Figura 6).

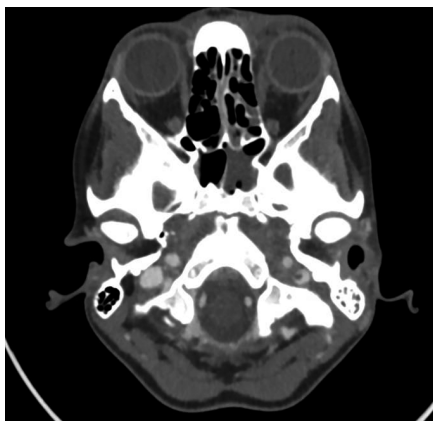


Figura 2.
F1 - RMN ENCEFALO T1W: Focale raccolta
ascessuale ad origine dalla mastoide di destra,
estesa ad impegnare l'alloggiamento del seno
durale adiacente, quest'ultimo appare scollato
e compresso.

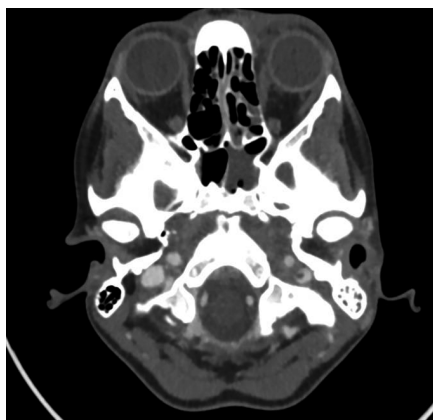


Figura 3.
M1- ANGIO TC CEREBRALE: Parziale di-
fetto di riempimento seno cavernoso di sinistra
e del passaggio venoso sigmoide/giugulare di
sinistra, di significato trombotico. Impegno flo-
gistico celledette mastoidee di sinistra.

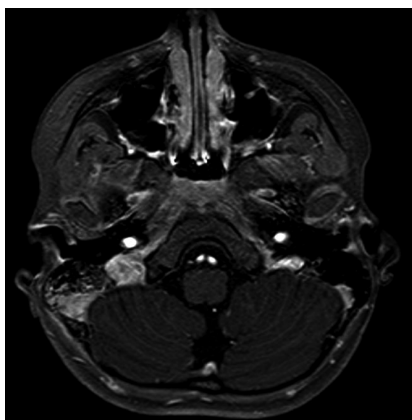


Figura 4.
F2 - AngioRMN cerebrale venosa (dopo 17 gg)
- Serie MDC T1W
Aspetti flogistici in sede otomastoidea, raccolta
flogistica sub-periostale a livello del seno sig-
moideo destro.

INTERVENTO E OUTCOME	M-8 ANNI	M-11 MESI	F1-3 ANNI	F2-3 ANNI
Antibiotico terapia ad ampio spettro	cefalosporine +linezolid	cefalosporine +linezolid	cefalosporine +linezolid	cefalosporine +linezolid
Terapia anticoagulante con EBPM	SI	SI	SI	SI
Altre terapie	//	//	//	steroidi +acetazolamide
Miringotomia	SI	SI	SI	SI
Mastoidectomia	NO	SI	SI	NO
Regressione radiologica della trombosi dopo 1 mese	SI	SI	SI	NO
Screening trombofilico	Negativo	Seguito presso altro centro	Negativo	Non ancora eseguito

Figura 5.

2019-2020	Settembre	4	0,00367
	Ottobre	13	0,9%
	Novembre	30	1,96%
	Dicembre	20	1,1%
	Gennaio	23	1,4%
	Febbraio	19	1,2%
	Marzo		
2020-2021	Ottobre	1	0,10%
	Novembre	1	0,20%
	Dicembre	1	0,20%
	Gennaio	2	0,40%
	Febbraio	3	0,50%
	Marzo	1	0,20%
2021-2022	Ottobre	4	0,30%
	Novembre	4	0,20%
	Dicembre	3	0,20%
	Gennaio	4	0,40%
	Febbraio	2	0,20%
	Marzo	3	0,20%
2022-2023	Ottobre	16	1%
	Novembre	38	2%
	Dicembre	57	3%
	Gennaio	53	4%
	Febbraio	81	5%
	Marzo	96	7%
	Aprile	97	7%
	Maggio	60	4%

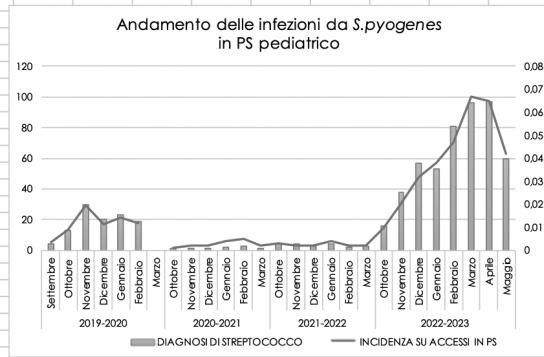


Figura 6.

Discussione: *Streptococcus pyogenes* di gruppo A è un patogeno associato a infezioni che vanno dalle “classiche” faringotonsilliti a complicanze più gravi come la CVST.

Durante l’inverno del 2022, in seguito all’aumento dell’incidenza delle infezioni da Streptococco βemolitico di gruppo B in tutta Europa, specialmente nei pazienti pediatrici con età inferiore a 10 anni, l’ECDC ha emesso un allarme a se-

guito del significativo incremento di casi iGAS, osservando una correlazione con un potenziale aumento di patogenicità o circolazione di ceppi virulenti. Alla luce del parallelismo con una riduzione delle misure di distanziamento sociale imposte durante la pandemia da COVID-19, è stato osservato un aumento delle infezioni a trasmissione respiratoria sia virali che batteriche. Sebbene l'ipotesi principale dell'aumento di incidenza di complicanze riguardi in *primis* la pregressa ridotta esposizione a patogeni durante la pandemia e la conseguente diminuzione dell'immunità collettiva, non si può escludere la possibile comparsa di mutazioni dei ceppi batterici con una maggiore capacità virulenta.

Anche in Italia, nello stesso periodo, si è registrato un aumento delle infezioni iGAS, con casi gravi di setticemia e trombosi dei seni venosi cerebrali (CVST). La contestuale carenza di farmaci essenziali, tra cui l'amoxicillina, comunicata dall'AIFA ha ulteriormente complicato la gestione di queste infezioni.

I bambini con CVST spesso presentano sintomi non specifici come febbre persistente, cefalea e nausea, rendendo la diagnosi precoce una sfida. In questo studio, tutti i pazienti presentavano segni di setticemia, leucocitosi e infiammazione marcata. Due casi hanno mostrato positività alle emocolture per *Streptococcus pyogenes*, mentre un terzo paziente aveva un incremento degli anticorpi anti-streptolisina. La gestione terapeutica della CVST nei bambini prevede solitamente l'uso di anticoagulanti, come indicato dalle linee guida, ma vi è una variabilità nelle raccomandazioni riguardo alla durata e al tipo di terapia antibiotica, che varia da paese a paese. La diagnosi tempestiva tramite imaging avanzato e l'integrazione di terapie antibiotiche e anticoagulanti sono cruciali per migliorare gli esiti clinici.

Conclusioni: Lo studio evidenzia un incremento delle infezioni da *Streptococcus pyogenes* e delle complicanze trombotiche, in linea con l'alert emesso dall'ECDC durante l'inverno del 2022. Questi risultati sottolineano l'importanza di un'ulteriore indagine sui ceppi batterici per identificare eventuali mutazioni che ne possano aver aumentato la virulenza. Le difficoltà legate a fenomeni contingenti come la carenza di antibiotici, (in *primis* l'amoxicillina), e la resistenza ai trattamenti rappresentano una sfida significativa per la gestione di queste infezioni. Una diagnosi precoce e un trattamento integrato restano essenziali per prevenire complicanze gravi nei pazienti pediatrici.

Lo strano caso di un ossicino... di pollo

A. Pisati¹, B. Vanorio¹

¹Scuola di specializzazione in Pediatria, IRCCS G. Gaslini, Università degli Studi di Genova

L'aspirazione di un corpo estraneo rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbidità in bambini con età inferiore ai 3 anni. Tra i corpi estranei più comune-

mente aspirati dai bambini: arachidi, altra frutta a guscio, popcorn, frammenti di cibo, ferramenta e componenti di giocattoli. Le localizzazioni più frequenti sono: bronco destro (60%), bronco sinistro (23%), trachea (13%), laringe (3%).

Paziente di 2 anni, accedeva presso il Pronto Soccorso di un Ospedale di II livello per comparsa di improvvisa difficoltà respiratoria insorta in seguito ad episodio di tosse e vomito durante il pasto. Obiettivato il distress respiratorio con presenza di reperto catarrale diffuso in sede basale bilaterale, veniva avviata terapia aerosolica con ipratropio bromuro, salbutamolo ed adrenergico, associata a somministrazione di betametasona orale. Le indagini strumentali documentavano quadro radiografico di ispessimento interstiziale e lieve leucocitosi neutrofila con indici di flogosi negativi. Per aggravamento della dinamica respiratoria con comparsa di insufficienza respiratoria, sulla base al peso corporeo del bambino pari a 10 chilogrammi, venivano avviate terapia di supporto con alti flussi (HFNC) fino a 20 litri/minuto (con FiO₂ massima di 0,3) ed antibioticoterapia endovenosa con amoxicillina-acido clavulanico al dosaggio di 50 milligrammi (riferiti all'acido clavulanico) per tre volte al giorno. Alla luce della mancata risposta clinica e dell'aggravamento del quadro respiratorio, in seconda giornata veniva ripetuta radiografia del torace con riscontro di atelettasia basale destra. Nel sospetto clinico di sindrome da inalazione di corpo estraneo si organizzava centralizzazione del paziente. Veniva quindi eseguita fibrobroncoscopia (FBS) che rivelava la presenza di un corpo estraneo in sede atipica sottoglottica (ossicino di pollo) in seguito alla cui asportazione è stato possibile sospendere il supporto respiratorio per repentino miglioramento clinico. In conclusione, anche in quadri anamnestici, clinici e radiografici evocativi di polmonite *ab ingestis*, non trascurare localizzazioni meno frequenti e non ritardare l'esecuzione di FBS, quale migliore strumento diagnostico e terapeutico per la gestione di una sospetta inalazione di corpo estraneo.

Uno strano caso di "pulpitillomania": iter diagnostico di un caso di ipercheratosi traumatica

B. Polito¹, A. Pescini¹, G. Roberti¹, F. Wiedemann¹,
S. D'Elisio², C. Mazzatenta³, D. Peroni⁴

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Pisa*

²*Dirigente medico, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Ospedale S. Chiara di Pisa, Pediatria*

³*Dirigente medico, Ospedale S. Luca di Lucca, Dermatologia*

⁴*Dirigente medico, Professore di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Ospedale S. Chiara di Pisa*

L'ipercheratosi è una condizione caratterizzata dall'ispessimento dello strato corneo dell'epidermide, che è composto da cheratinociti. Si riconoscono forme genetiche (ittiosi legata all'X, ittiosi *vulgaris*, cheratodermia, ipercheratosi epidermolitica) e

forme acquisite; queste ultime possono essere indotte da agenti fisici (il traumatismo ripetuto, la frizione meccanica, le vibrazioni o la pressione), agenti chimici (farmaci chemioterapici o i saponi aggressivi), infettivi (*Tinea manuum*), patologie infiammatorie croniche (psoriasi, dermatite psoriasiforme, cheratosi seborroica), allergie e deficit nutrizionali (deficit di vitamina A).



Figura 1 e 2. Immagini relative al paziente in cui si notano a livello delle dita e dei polpastrelli aree di ipercheratosi in associazione ad aree di desquamazione cutanea.

Descriviamo il caso di un paziente di 11 anni, di origine africana, che accedeva presso l'ambulatorio di reumatologia pediatrica per riscontro di fenomeno di Raynaud e patergia cutanea da circa 10 giorni. Veniva riferita, fin dai primi mesi di vita, la comparsa di papule e vescicole a livello delle mani con tendenza a scoppiare al contatto con l'acqua, talvolta dall'aspetto di vere e proprie ulcere, a risoluzione spontanea dopo l'asciugatura in 10-15 minuti (Figure 1 e 2).

In anamnesi remota venivano segnalate un'infezione cutanea a 5 giorni di vita (ad esordio papulare evoluta ad ulcera e con successiva espansione, in regione perianale destra, risultata positiva per *Klebsiella* e trattata con terapia antibiotica endovena) e canizie prematura fin dall'età dei 5 anni. Non riferite né morbilità frequente, né febbre ricorrente, né aftosi, né xerostomia o xeroftalmia, né rigidità mattutina. In anamnesi familiare una sorella deceduta ad un mese di vita in Camerun.

Dato il quadro di impetigine diffusa veniva consigliata terapia antibiotica sistemica per os, previa esecuzione di tampone cutaneo, con beneficio clinico. In considerazione dei dati anamnestici e nel sospetto di una forma di immunodeficit, venivano inoltre eseguiti esami ematochimici, comprensivi di emocromo (nella norma), funzionalità epato-renale e tiroidea (nella norma), LDH e CK (nella norma), profilo lipidico (nella norma), indici di flogosi (positivi, con VES

36 mm/h e PCR 0,76 mg/dl), profilo immunologico (IgA, IgG, IgM, IgE nella norma, sottoclassi IgG 1,2,3 nella norma, IgG 4 lievemente superiori alla norma) e immunità cellulo-mediata (sottopopolazione CD8+ al limite

inferiore (15.80%, 210/uL), e conta dei linfociti B ai limiti alti in percentuale, normale il numero assoluto (31.50%, 419/uL). Al controllo effettuato circa due mesi dopo, gli esami risultavano sostanzialmente sovrapponibili.

In considerazione del persistere delle note lesioni cutanee papulo-vescicolari ad andamento desquamante è stata effettuata una consulenza dermatologica, durante la quale queste sono state analizzate prima e dopo il contatto con l'acqua; quest'ultima permetteva di risaltare le lesioni desquamanti ma in realtà non ne rappresentava la causa scatenante. Avendo escluso tramite gli esami ematochimici un difetto immunitario o patologie infiammatorie croniche e tramite l'anamnesi l'esposizione a insulti chimici cronici come l'uso di saponi, l'assunzione di farmaci con potenziali effetti collaterali e deficit nutrizionali, il sospetto è ricaduto su una forma da danno fisico cronico. Supponendo che quindi fosse lo stesso paziente ad autoprovocarsi le dette lesioni gli veniva chiesto come facesse a provocarsele. Quindi il bambino iniziava immediatamente e senza opposizione a grattarsi con l'unghia del pollice i polpastrelli delle altre dita (Figure 3 e 4), con conseguente desquamazione cutanea, consentendo di porre diagnosi di ipercheratosi traumatica.



Figura 3 e 4: Rappresentazione in sequenza della modalità con cui il paziente si procurava le lesioni.

L'ipercheratosi traumatica riveste un importante ruolo all'interno del capitolo delle ipercheratosi, ed è una diagnosi che dovrebbe essere sempre presa in considerazione. Pertanto, sebbene la storia del nostro paziente avrebbe potuto far ipotizzare una forma di ipercheratosi genetica, dato l'esordio precoce, o un deficit immunologico, la causa traumatica è stata comunque prontamente indagata.

Il traumatismo cronico comporta la compromissione della funzione di barriera

esercitata dalla cute, con conseguente aumento del tasso proliferativo e della velocità di maturazione dei cheratinociti, un'iperproliferazione compensatoria dello strato cutaneo e infine ipercheratosi. Questo ispessimento dello strato cutaneo rappresenta un meccanismo protettivo nei confronti del trauma esterno.

Take home messages:

- L'ipercheratosi riconosce molteplici eziologie, da forme acquisite legate allo stile di vita a forme genetiche o immunitarie, ed è una condizione che non deve essere sottovalutata.
- Un'anamnesi approfondita che vada a ricercare i fattori di rischio (età del paziente, storia familiare, esposizione a sostanze tossiche, attività occupazionale, attività sportiva, infezioni virali, possibili traumatismi ripetuti, immunocompetenza) è fondamentale nell'individuazione della possibile causa eziologica e nell'indirizzare l'iter diagnostico.
- Caso, anche solo di sospetto, di ipercheratosi indotta da traumatismo ripetuto è fondamentale allontanare la possibile causa eziologica e trattare con creme topiche emollienti.
- Una valutazione dermatologica dovrebbe essere sempre presa in considerazione nei casi di difficile inquadramento o quando non si ha beneficio dopo la terapia.

Bibliografia

- Efstathios Rallis and Angeliki Liakopoulou. Hyperkeratotic Plaques on Hands, *Am Fam Physician*. 2016;93(11):945-946.
- Elwell R. The management and treatment of hyperkeratosis. *Br J Nurs*. 2017 Apr 27;26(8):468-470. doi: 10.12968/bjon.2017.26.8.468. PMID: 28453323.
- Farci F, Mahabal GD. Hyperkeratosis. 2023 Sep 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32965877.

Mangia che ti passa!

Quando un deficit nutrizionale simula una displasia midollare

G. Roberti^{1,2}, F. Wiedemann^{1,2}, B. Polito^{1,2}, F. Catena^{1,2}, G. Costagliola^{1,2}

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Pisa*

²*UO Oncematologia pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

L'anemia macrocitica, definita da valori di MCV > a 2 DS rispetto ai valori normali per età e sesso, può riconoscere numerose cause in età pediatrica, comprendenti condizioni di cosiddetta anemia megaloblastica ed insufficienza midollare. Di conseguenza, il percorso diagnostico può frequentemente essere complesso e i dati clinici e laboratoristici di difficile interpretazione.

Descriviamo il caso di un paziente di 12 anni, in follow-up presso l'ambulatorio di nutrizione clinica per steatosi epatica e alimentazione selettiva, in disturbo

dello spettro autistico ed epilessia generalizzata in terapia orale con acido valproico. Ad un controllo ambulatoriale programmato il bambino appariva in condizioni generali scadenti, di colorito pallido grigiastro, con alcune ecchimosi diffuse all'addome e agli arti inferiori e linfadenopatia laterocervicale bilaterale, in assenza di organomegalia. Nella settimana precedente riferiti alcuni episodi di vomito in apiressia e disappetenza, negli ultimi due mesi anche presenza di marcata astenia e calo ponderale (circa 4 kg). In urgenza veniva eseguito un emocromo con riscontro di anemia macrocitica severa iporigenerativa (Hb 7,1 g/dl, MCV 105,9 fl, reticolociti 20.000 /ul), piastrine ai limiti inferiori (Plt 137.000 /mmc) e linfocitopenia (L 390 /mmc). Considerata la citopenia e la macrocitosi, nel sospetto di aplasia midollare/mielodisplasia, venivano eseguiti esami di approfondimento comprendenti indagini virologiche estese (negative), indici di flogosi (lieve incremento della PCR), dosaggio dell'acido valproico sierico (nei limiti), funzionalità tiroidea, ferritina, elettroforesi delle catene emoglobiniche, vitamina b12, folati, eritropoietina, immunofenotipo, striscio di sangue periferico e dosaggio dell'adenosina deaminasi eritrocitaria (eADA), quest'ultimo utilizzato nel percorso diagnostico per anemia di Blackfan-Diamond. Nella giornata successiva, per l'ulteriore calo dei valori di emoglobina (Hb 6,5 g/dl), di piastrine e comparsa di neutropenia con incremento della quota linfocitaria (GB 2860 /mmc, N 1.510 /mmc, L 1.070 /mmc), veniva eseguito un aspirato midollare con biopsia osteomidollare, i quali non mostravano blasti, ma un quadro di disemopoiesi con eritroblasti dismorfici. Le altre indagini eseguite su sangue midollare, compresa la ricerca di genomi virali, risultavano negative. A tale dato si aggiungeva il riscontro di valori di eADA al di sopra dei limiti di riferimento. In seguito, presa visione degli esami di orientamento diagnostico che mostravano valori indosabili di vitamina b12 e folati, veniva intrapresa una pronta supplementazione orale con folati e vitamina b12 (folato 5 mg die per via orale e cianocobalamina 100 mcg a settimana per via sublinguale), con rapida normalizzazione dell'emocromo ai controlli successivi ed evidente crisi reticolocitaria di compenso.

L'anemia megaloblastica, riscontrata nel nostro paziente, è una condizione legata a deficit maturativo dei precursori midollari, che può essere secondaria ad un deficit nutrizionale di vitamina b12 e/o acido folico, a sua volta causata da malnutrizione quali-quantitativa (ridotta assunzione di prodotti di origine animale e in frutta e verdura freschi), diete vegane o più raramente vegetariane non supplementate ed in caso di allattamento al seno materno prolungato. Altre cause meno frequenti di deficit di b12 riguardano un difettoso assorbimento in pazienti con anemia perniziosa, malattie infiammatorie intestinali con coinvolgimento ileale, insufficienza pancreatica esocrina o sottoposti a resezione chirurgica gastrica o ileale. Ci sono poi cause di anemia megaloblastica di natura iatrogena, possono verificarsi in pazienti che assumono farmaci che interferiscono con la

sintesi di DNA, come alcuni farmaci antiepilettici, in particolare in caso di sovradosaggio. Nel nostro paziente, difatti, il valproato è stato dosato a livello sierico durante il primo approccio laboratoristico.

La macrocitosi può rappresentare inoltre, seppur raramente, un segno di presentazione di un quadro di insufficienza midollare, per cui, soprattutto nei casi di citopenia bi-tri lineare, come osservato nel nostro paziente, è sempre importante effettuare approfondimenti diagnostici allo scopo di escludere sindromi mielodisplastiche, forme di aplasia midollare congenite come la DBA e l'Anemia di Fanconi oppure forme di aplasia midollare acquisite, per esempio di natura infettiva (virale) o immunomediata. Ricordiamo, altresì, come possibili cause di macrocitosi alcune malattie sistemiche, quali le epatopatie, l'ipotiroidismo e la S. di Down. Da segnalare, anche, come normali valori di emoglobina non escludano la presenza di una carenza di vitamina b12 o acido folico; a tal proposito il nostro paziente, ad un emocromo eseguito in precedenza, presentava un quadro di macrocitosi con valori normali di emoglobina.

Una volta eseguita la diagnosi di anemia macrocitica da deficit nutrizionale di b12 e folati il nostro paziente è stato trattato con adeguata terapia di supplementazione, la quale dovrebbe avere una durata di almeno 2-3 mesi per quanto riguarda la vitamina b12 e di almeno 4 mesi per quanto riguarda l'acido folico; qualora permanga il rischio di deficit è opportuno valutare di intraprendere una profilassi continuativa.

Conclusivamente, questo caso rappresenta un esempio eclatante di come un difetto nutrizionale possa associarsi ad un quadro ematologico e midollare complesso, con interessamento di più linee cellulari, rendendo difficile la diagnosi differenziale con forme da insufficienza midollare, mielodisplasia e aplasia midollare. Nel nostro caso, data la severità della carenza vitaminica osservata, sono in corso ulteriori accertamenti per valutare eventuali cause di malassorbimento vitaminico e, considerato il riscontro di valori di eADA al di sopra dei valori di riferimento, sarà valutata l'esecuzione di indagini mirate volte all'identificazione di patologie congenite sottostanti (es. DBA) associate al deficit vitaminico.

Take home messages:

- Ricordare sempre l'importanza di una corretta anamnesi fisiologica e alimentare.
- Normali valori di emoglobina non escludono la presenza di una carenza di vitamina b12 o acido folico, soprattutto a fronte di un MCV elevato.
- Di fronte ad un quadro clinico e laboratoristico suggestivo di aplasia midollare/mielodisplasia escludere sempre il deficit di vitamina b12 e/o acido folico.
- Non è detto che ad un deficit vitaminico non si associ una patologia congenita sottostante, la quale può contribuire a definire un quadro ematologico e midollare complesso.

Figure

Riportiamo alcune immagini relative agli strisci di sangue periferico e midollare del nostro paziente, fortemente suggestive della sua condizione di base. Come si può notare il campione di sangue periferico, oltre che essere la prova della marcata pancitopenia già evidente all'emocromo, mostra un quadro di aniso-poichilocitosi con macrocitosi. Spicca inoltre tra i megalociti un neutrofilo con nucleo ipersegmentato, reperto molto tipico dell'anemia megaloblastica (Figura 1). Di contro, il midollo appare ipercellulato, ma con evidenti segni di eritropoiesi inefficace, come testimoniato dalla presenza di eritroblasti con nucleo dismorfico (Figura 2) e mega-eritroblasti (Figura 3) di forma ovalare, contenenti nuclei dal caratteristico aspetto a “sale e pepe” per la presenza di cromatina finemente granulare e dall'aspetto immaturo, anziché dal tipico aspetto “a vetro smerigliato”.

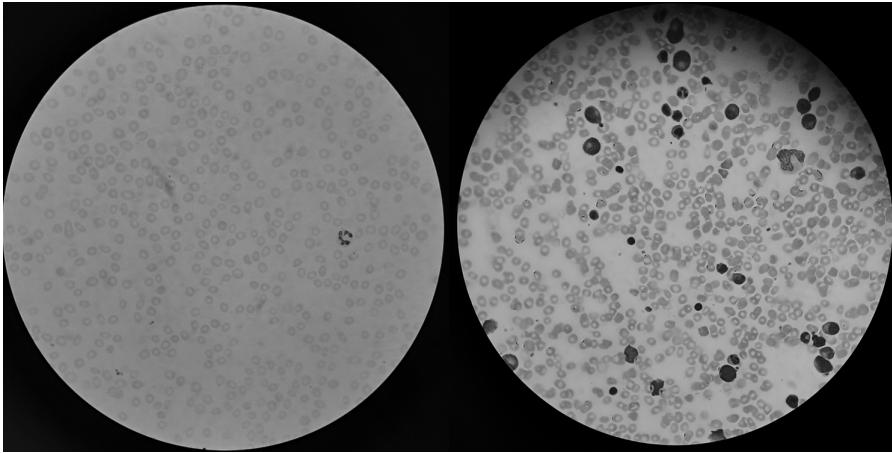


Figura 1 e 2. Striscio di sangue periferico. Striscio di sangue midollare

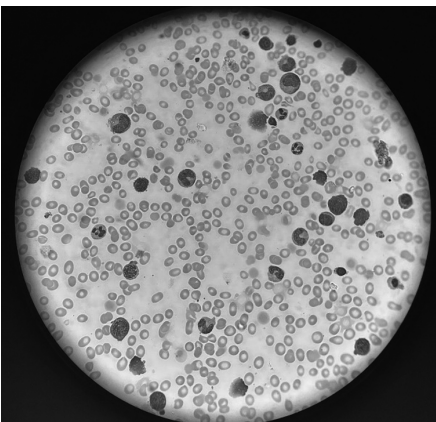


Figura 3. Striscio di sangue midollare

Bibliografia

- Bhardwaj, S.; Teruya-Feldstein, J.; Megaloblastic anemia. PathologyOutlines.com website. 2022-
- Halfdanarson, T.R.; Walker, J.A.; Litzow, M.R.; Hanson, C.A.; Severe vitamin B12 deficiency resulting in pancytopenia, splenomegaly and leukoerythroblastosis. Eur J Haematol. 2008, 80, 448-451.
- Gallo, P.; Lambertini, A.; Landini, C.; Mazzoni, E.; Marchetti, F.; Quando una vitamina fa la differenza..!. Medico e Bambino. 2016, 35, 4, 231-236.
- Lombardi, F.; Quitadamo, A.L.; Pelizzoni, A.; Accorsi, P.; Olivetti, F.; Quando le vitamine servono davvero. Medico e Bambino pagine elettroniche. 2010, 13, 2.
- Parodi, E.; Romano, F.; Ramenghi, U.; Ematologia pratica per il pediatra. Il Pensiero Scientifico. 2022.
- Ralph, G.; Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood. 2017, 129, 19, 2603-2611.

Prima l'uovo o la gallina?

Dal disturbo di comportamento agli esiti di encefalite SARS-CoV-2 in un caso di neurosviluppo atipico

R. Origliasso¹, G. Bonelli¹, M. Zarra¹, A. Anedda², M. Serra², A. Ruggiero³, M. Allocca³, S. Carucci¹, M. Bazzoni²

¹Dipartimento di scienze biomediche, sezione neuroscienze e farmacologia clinica, università degli studi di Cagliari

²S.c. clinica di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, ospedale microcitemico a. Cao, asl Cagliari

³S.c. medicina nucleare, ospedale san Michele, ARNAS BROTZU

Introduzione: Durante la pandemia Covid-19, sono state descritte manifestazioni psichiatriche in seguito a infezione da Sars-Cov2¹. Disturbi dello spettro autistico, associati a disturbi metabolici come iperglicemia e sindromi genetiche con deficit del sistema immunitario sono un fattore di rischio per sviluppo di encefalite che può manifestarsi con sintomi simili all'autismo rendendo l'iter diagnostico più complesso².

Brevi cenni anamnestici: Unicogenito. Familiarità per patologia neuropsichiatrica negativa. All'età di 3 anni mutismo selettivo e ansia da separazione. Segnalati atteggiamenti ritualistici e ossessivi, comportamenti sociali immaturi e reciprocità carente, oppositività. A 11 anni ricovero per shock cardiogeno da verosimile miocardite, che ha necessitato di procedura ECMO. Dalle valutazioni neuropsichiatriche (12 anni) emergeva: QI non verbale, completo 93, deficit della motricità fine e grossolana, selettività alimentare, ADOS-2 non valutabile (mutismo) e ADI-R nella norma. Nel 2023 (15 anni) riscontro di ipoacusia sensoriale bilaterale e sequenziamento NGS per miopatie con iperckemia: negativo.

Dettagli del quadro clinico e indagini diagnostiche effettuate: Marco, 16 anni,

giunge alla nostra osservazione a marzo 2024 per comportamento bizzarro, investimento su attività afinalistiche, logorrea e interessi ristretti e assorbenti. A dicembre 2023 effettuava ricovero in rianimazione per crisi tonico-cloniche subentrati in corso di febbre ed insufficienza respiratoria acuta in corso di polmonite interstiziale da Sars-CoV2. In seguito alla stabilizzazione del quadro veniva trasferito c/o la clinica pediatrica dove effettuava TC dal quale emergeva sospetto di edema cerebrale, EEG scarsamente organizzato e RMN encefalo compatibile con reperti di encefalite da Sars-Cov2, esame liquor (proteinorachia) e ricerca autoimmunità nel sangue periferico (positivo per virus e FR). Veniva impostata antibiotico terapia, immunoglobuline Privigen, corticosteroidi, antiistaminico e aciclovir con miglioramento clinico e dimissione. Veniva inoltre posto sospetto di sindrome Kabuki-like per la suscettibilità alle infezioni, le note dismorfiche e lo sviluppo atipico (indagini genetiche in corso)³. Durante il ricovero presso il nostro presidio esegue RMN encefalo (iperintensità FLAIR corticale di entrambi i lobi temporali, regioni ippocampali e paraippocampali e della sostanza bianca profonda temporo-parietale) e PET (ipometabolismo dei lobi temporali).

Conclusioni: Le alterazioni riscontrate al neuroimaging potrebbero rappresentare il substrato anatomico e funzionale del quadro caratterizzato da mutismo selettivo, scarsa strutturazione dell'EEG, neurosviluppo atipico, disortografia e impaccio motorio. In particolare, alterazioni a carico della corteccia cerebellare sono note in letteratura sia per disturbi del neurosviluppo, sia per disturbi motori e affettivi⁴. Inoltre, l'atrofia delle corteccia encefalica e cerebellare è reperto comune nella sindrome Kabuki³. L'esordio acuto dei sintomi neuropsichiatrici e la suscettibilità ad eventi infettivi pone la riflessione sulla correlazione tra disturbi del neurosviluppo e predisposizione all'insorgenza di encefaliti⁵. Il mutismo selettivo osservato è un sintomo che si accompagna spesso all'ansia sociale e ai disturbi del neurosviluppo, ma può essere sintomo di encefalite⁶.

Un substrato genetico predisponente potrebbe giustificare sia il deficit immunitario che lo sviluppo neuropsicomotorio atipico³, così come un'encefalite paucisintomatica/inosservata nella prima infanzia potrebbe aver contribuito al deterioramento del funzionamento globale e alla perdita di abilità e autonomie precedentemente acquisite⁶. Si auspica che le indagini clinico strumentali, tra cui la genetica, siano dirimenti per fornire nuovi strumenti e strategie diagnostico terapeutiche di supporto per il ragazzo e la famiglia.

Bibliografia

1. Stoian, A., Stoian, M., Bajko, Z., Maier, S., Andone, S., Cioflinc, R. A., ... & Balasa, R. (2022). Autoimmune encephalitis in COVID-19 infection: our experience and systematic review of the literature. *Biomedicines*, 10(4), 774.
2. Whiteley, P., Marlow, B., Kapoor, R. R., Blagojevic-Stokic, N., & Sala, R. (2021). Autoimmune encephalitis and autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 775017.

3. Adam, M. P., Hudgins, L., & Hannibal, M. (2021). Kabuki syndrome.
4. Stoodley, C. J. (2016). The cerebellum and neurodevelopmental disorders. *The Cerebellum*, 15, 34-37.
5. de Sousa Lima, M. E., Barros, L. C. M., & Aragão, G. F. (2020). Could autism spectrum disorders be a risk factor for COVID-19?. *Medical Hypotheses*, 144, 109899.
6. Rosello, R., Girela-Serrano, B., Gómez, S., Baig, B., Lim, M., & Taylor, S. (2022). Characterizing the features and course of psychiatric symptoms in children and adolescents with autoimmune encephalitis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1-6.

Un caso non casuale

S. Roncareggi¹, C. Cereda¹, M. Paredi¹

¹*Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*

Elia è un lattante di 9 mesi di vita, secondogenito, con perinatalità e sviluppo psicomotorio nella norma, anamnesi familiare positiva per epilessia (madre) e anamnesi patologica remota caratterizzata da ricovero a 8 mesi di vita per febbre in infezione delle vie aeree superiori. Giunge in Pronto Soccorso per febbre persistente da 6 giorni, associata a tosse, rinite e stomatite al cavo orale, per cui è già in terapia antibiotica orale da 3 giorni su indicazione del pediatra curante. Ad una prima valutazione clinica le condizioni generali appaiono abbattute, con irritabilità, facile tendenza all'addormentamento e scarsa vivacità, mentre l'obiettività d'organo risulta significativa per edema periorbitario bilaterale senza congiuntivite, lesioni aftose ai pilastri tonsillari, orofaringe iperemico e rash maculo-papulare al tronco, agli arti e soprattutto al volto. In Pronto Soccorso si eseguono esami ematici, che ad eccezione di una lieve piastrinopenia e di un modesto rialzo degli indici di flogosi, mostrano indici di funzionalità epato-renale, prove emogeniche, proBNP e troponina nella norma, consentendo di escludere una malattia di Kawasaki. Viene inoltre eseguita una radiografia del torace, negativa per addensamenti. In considerazione delle condizioni generali Elia viene trattenuto in regime di ricovero per osservazione e terapia di supporto (comprensiva di terapia antibiotica ad ampio spettro per via endovenosa, avviata previa esecuzione di emocoltura poi risultata negativa). Dopo 24 ore di osservazione viene posto il sospetto di morbillo, motivo per cui viene avviato l'isolamento del paziente e ricercata la sierologia specifica per il virus, che risulta compatibile con infezione in atto (IgM+, IgG-). Viene pertanto proseguito il trattamento di supporto, e dopo 5 giorni di degenza e un progressivo miglioramento del quadro clinico generale, Elia viene dimesso a domicilio.

Il morbillo è una patologia infettiva causata da un virus a RNA a singolo filamento della famiglia dei paramyxovirus, che ha l'uomo come unico ospite naturale. La trasmissione del virus avviene per via aerea e la contagiosità è elevata.

Dopo un periodo di incubazione di durata variabile (8-12 giorni), l'infezione si rende manifesta clinicamente attraverso 3 fasi: una fase pre-esantematica di 4-6 giorni, caratterizzata da febbre alta, scadimento delle condizioni generali, con malessere, anoressia e mialgie, sintomi da flogosi delle alte vie aeree (coriza, tosse), congiuntivite e, talvolta, dalle patognomiche macchie di Koplik; una fase esantematica di 3-4 giorni, associata alla comparsa di un rash eritematoso, maculo-papulare, con estensione in senso cranio-caudale, confluyente; una fase di convalescenza, durante la quale si assiste a regressione dell'esantema, che tende a produrre una desquamazione furfuracea. L'infezione può determinare, in fase acuta o a distanza di tempo, l'insorgenza di complicanze (30% dei casi): infezioni secondarie (polmonite, gastroenterite, otite media), diarrea, complicanze oculari (cheratiti, ulcere corneali), complicanze neurologiche (encefalite; encefalomielite acuta disseminata, da risposta autoimmune post-infettiva; panencefalite subacuta sclerosante, da riattivazione del virus rimasto latente a livello del SNC). Sulla base della presenza di criteri epidemiologici (correlazione epidemiologica mediante trasmissione interumana), clinici (febbre e esantema maculo-papulare al volto/corpo e almeno uno tra tosse, coriza e congiuntivite) e di laboratorio (almeno uno tra risposta anticorpale specifica su siero/saliva, identificazione RNA virale, isolamento da coltura, identificazione Ag virale) è possibile definire un caso come possibile (soddisfa solo i criteri clinici), probabile (soddisfa i criteri clinici ed epidemiologici) o confermato (soddisfa i criteri clinici e di laboratorio) per infezione da virus del morbillo. La terapia è principalmente di supporto, ma in particolari circostanze può essere indicato ricorrere alla somministrazione di antibiotici (se complicanze batteriche), vitamina A e/o farmaci anti-virali. In termini di prevenzione, la vaccinazione (due dosi) è un'arma sicura ed efficace, ma deve essere associata ad alti livelli di coperture vaccinali nella popolazione, alla presenza di un sistema di sorveglianza di alta qualità per individuare tempestivamente i casi (anche solo al sospetto clinico) e alla messa in atto di misure di controllo idonee a prevenire la trasmissione del virus (isolamento del malato per 4-5 giorni dalla comparsa dell'esantema). Proprio l'introduzione della vaccinazione (anni '60-'70 del secolo scorso) ha drasticamente ridotto l'incidenza della malattia, tuttavia, a partire dal 2016, e, ancora di più, dopo la pandemia da Covid-19, si è registrato, a livello mondiale, un incremento dei casi di morbillo (incidenza in aumento del 556% tra 2016 e 2019 e del 3266% tra 2022 e 2023), imputato alla presenza di coperture vaccinali sub-ottimali e all'esitazione vaccinale. I dati inerenti il primo semestre 2024 in Italia sembrano confermare la tendenza in brusco aumento, data la notifica di 717 casi di morbillo in soli 6 mesi (rispetto ai 44 casi segnalati nell'intero anno 2023). Di questi, l'89,5% si è verificato in soggetti non vaccinati e il 5% in soggetti vaccinati con una sola dose, con l'incidenza più elevata osservata nella fascia di età 0-4 anni e con un discreto numero di casi (34, pari al 4,7%) riportato in bambini con meno

di un anno di vita (non ancora vaccinati per età).

Alla luce dei dati epidemiologici, il caso presentato non è casuale: l'incidenza del morbillo è in brusco incremento, e, pertanto, è necessario 'riabituarsi' a riconoscerlo, riconoscerlo in modo tempestivo (isolando il caso indice anche al solo sospetto clinico), e continuare a ricordare che la malattia si può prevenire prima che curare.

Bibliografia

- Azan L., Chuecos-Escalante S., Perez Marte A., Bhagi N. Measles in the Modern Era: A Review. *Pediatr Ann.* 2024 Sep;53(9):e345-e350. doi: 10.3928/19382359-20240722-01. Epub 2024 Sep 1.
- Istituto Superiore di Sanità. 11/7/2024 - Morbillo & Rosolia News N. 74 – Luglio 2024: i dati al 30 giugno 2024. <https://www.epicentro.iss.it/morbillo/aggiornamenti>.
- Measles cases in Europe and Central Asia skyrocket by 3000 per cent this year compared to last (13 December 2023). <https://www.unicef.org/press-releases/measles-cases-europe-and-central-asia-skyrocket-3000-cent-year-compared-last>.
- Mucaria C. C'era una volta il morbillo.... *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2018;21(3) https://www.medicoebambino.com/?id=PSR1803_30.html.
- Russo R. Morbillo: una battaglia da fare in tempo di pace. *Medico e Bambino* 2024;43(1):15-16 DOI: <https://doi.org/10.53126/MEB43015>.
- UpToDate. Measles: epidemiology and transmission. Updated August 26, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/measles-epidemiology-and-transmission>.
- UpToDate. Measles: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention. Updated April 16, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/measles-clinical-manifestations-diagnosis-treatment-and-prevention>.

Il ruolo degli indici di infiammazione sistemica nei pazienti con bronchiolite: è tempo di abbandonare la clinica?

A. Ruzzarin¹, A. Lamberti¹, D. Lazzarotto¹, A. Pisciali¹,
A. Laura Lorenzi¹, L. Battisti¹, S. Longhi¹
¹Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Maurizio, Bolzano, Italia

Razionale dello studio: La bronchiolite rappresenta la principale causa di ospedalizzazione nei bambini di età inferiore ai 2 anni^{1,2}. Recenti studi hanno dimostrato che gli indici di infiammazione sistemica quali NLR (rapporto neutrofili/linfociti), MLR (rapporto monociti/linfociti), PLR (rapporto piastrine/linfociti), Proteina C reattiva (PCR), SI (rapporto neutrofili*piastrine/linfociti) e SIRI (rapporto neutrofili*monociti/linfociti) possano rappresentare dei fattori predittivi di andamento clinico in diverse patologie^{3,4}.

Obiettivi: Indagare la predittività degli indici di infiammazione sistemica sul decorso clinico dei pazienti ospedalizzati per bronchiolite.

Materiali e metodi: È stata condotta una analisi retrospettiva di tutti i pazienti ricoverati presso il Dipartimento di Pediatria dell'Ospedale di Bolzano degli ul-

timi 5 anni. Sono stati raccolti i dati relativi all'intervallo di tempo tra l'insorgenza dei sintomi e l'accesso in pronto soccorso (PS), la necessità di alti flussi (HFNC), la necessità di ricovero in terapia intensiva neonatale (TIN) e la durata della degenza. Parimenti, sono stati raccolti gli indici di infiammazione sistemica quali NLR, MLR, PLR, PCR, SI e SIRI all'arrivo in PS. È stata eseguita una analisi di correlazione tra parametri biochimici con tempo di presentazione in PS e tempo di degenza. Il confronto tra la necessità di HFNC e ricovero in TIN è stato eseguito mediante test di Mann-Whitney-U.

Risultati: Sono stati analizzati 211 pazienti (età mediana 2.5 mesi, IQR 1.3-5.2). I dati dell'analisi sono stati riportati nella Figura 1. È stata identificata una correlazione negativa statisticamente significativa tra NLR all'ingresso ed i giorni intercorsi tra l'insorgenza dei sintomi e la presentazione in PS ($r = -0.17, p = 0.02$). Una tendenza alla significatività è stata riscontrata nell'indice MLR ed i tempi di presentazione in PS ($r = -0.14, p = 0.06$). Non è stata documentata alcuna differenza statisticamente significativa tra i parametri infiammatori all'ingresso e la necessità di HFNC e di ricovero in TIN.

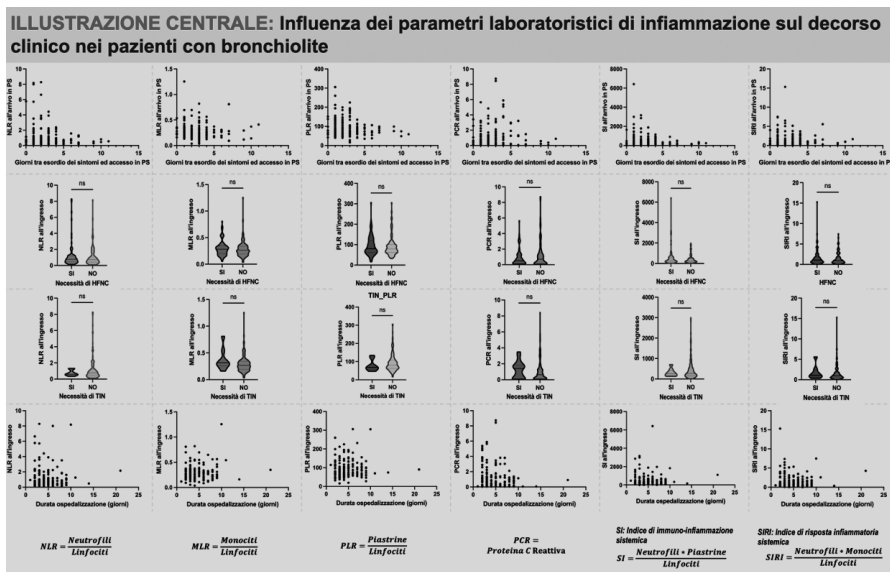


Figura 1.

In ultimo, i biomarcatori infiammatori non correlano con i tempi di degenza nei pazienti con bronchiolite.

Conclusioni: Il rapporto NLR è aumentato nei pazienti che si presentano precocemente in Pronto Soccorso ma, al pari di coloro che si presentano dopo più giorni, non rappresenta un indicatore infiammatorio che si associa alla futura necessità di HFNC o di ricovero in TIN. Allo stato attuale, gli indici di infiammazione sistemica

possono coadiuvare la pratica medica ma non rappresentano strumento in grado di sostituire la clinica che, ancora oggi, deve guidare il nostro lavoro.

Bibliografia

1. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr* 2023 49. 2023 Feb 10.
2. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014 Jan ;40(1):1-13.
3. Ng WWS, Lam SM, Yan WW, Shum HP. NLR, MLR, PLR and RDW to predict outcome and differentiate between viral and bacterial pneumonia in the intensive care unit. *Sci Reports* 2022 12(1). 2022 Sep 24;12(1):1-12.
4. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics*. 2022 Jan 1;12(1).

Screening per il diabete di tipo 1: la parola ai pediatri di famiglia

S. Solidoro¹

¹*Università degli Studi di Trieste*

Introduzione: L'Italia è il primo paese ad aver approvato una legge per l'avvio di un programma di screening per il diabete di tipo 1 (T1DM) e la malattia celiaca nella popolazione pediatrica, a partire dal 2025. Per quanto riguarda il T1DM, l'obiettivo è ridurre l'incidenza di chetoacidosi diabetica e ritardare l'insorgenza di malattia tramite l'impiego di nuove terapie. Lo screening, basato sulla ricerca sierologica degli anticorpi del diabete di tipo 1 (anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8), è stato preceduto da uno studio pilota condotto in 4 regioni (Campania, Lombardia, Marche, Sardegna) su 5.000 bambini di 2, 6 e 10 anni, poiché le età di 2 e 6 anni corrispondono ai picchi di maggiore incidenza di conversione per il T1DM. Questo studio analizza il grado di conoscenza e la disponibilità alla partecipazione allo screening da parte dei pediatri di famiglia (PDF) del Friuli-Venezia Giulia, ai quali è richiesto un ruolo attivo all'interno del programma.

Materiali e metodi: Tramite piattaforma telematica è stato somministrato in forma anonima un questionario rivolto a tutti i 113 pediatri di famiglia del Friuli-Venezia Giulia. Il tempo consentito per la compilazione online del questionario è stato di due settimane. Successivamente, i dati sono stati analizzati usando statistiche descrittive e test non parametrici.

Risultati: Dei 62 pediatri che hanno compilato il questionario (55%), l'83% ha espresso la volontà di partecipare al programma di screening, nonostante molti abbiano riferito conoscenze limitate sull'argomento. Infatti, solo il 24% si ritiene

adeguatamente informato, il 52% dichiara di avere poche informazioni, mentre il restante 24% afferma di non conoscere sufficientemente il tema. È emersa anche una scarsa consapevolezza del ruolo del pediatra all'interno del programma, poiché il 26% non è a conoscenza del proprio compito e il 73% non si sente adeguatamente preparato a svolgerlo.

Tuttavia, vengono riconosciuti numerosi potenziali benefici dello screening per il T1DM. Il 95% dei pediatri, infatti, ritiene che possa ridurre l'incidenza della chetoacidosi diabetica all'esordio, mentre un ulteriore 44% lo considera come un'opportunità per avere maggiore tempo di adattamento alla diagnosi per il bambino con T1DM e la sua famiglia. Il 27%, invece, evidenzia la possibilità di ritardare l'esordio di malattia tramite l'impiego di nuove terapie.

In contrapposizione a ciò, i pediatri di famiglia manifestano anche numerosi timori correlati ad un aumento dei livelli di ansia nei genitori e nei bambini risultati positivi allo screening (86%), alla possibilità di identificare soggetti a rischio che potrebbero non sviluppare mai la patologia ed alla mancanza di terapie disponibili in Italia per prevenire definitivamente il T1DM (53%). Ulteriori preoccupazioni riguardano il significativo aumento del carico di lavoro ambulatoriale e la mancanza di protocolli chiari per il follow-up dei pazienti positivi allo screening.

Pertanto, sebbene la maggior parte dei pediatri riconosca i potenziali benefici del programma di screening, tutti esprimono allo stesso tempo la necessità di ricevere maggiori informazioni teoriche e pratiche sull'argomento.

Conclusioni: Affinché il programma di screening sia efficace, è fondamentale sviluppare una formazione continua per i pediatri, gestire le ansie delle famiglie e garantire l'accesso a trattamenti adeguati.

Andando avanti, sarà essenziale rafforzare l'educazione, offrire indicazioni chiare sulla gestione del carico di lavoro e stabilire protocolli di follow-up per il successo del programma. Saranno necessarie ulteriori valutazioni man mano che il programma si espanderà a livello nazionale, per garantire che i pediatri di famiglia siano pienamente supportati dai servizi di riferimento e motivati ad attuare efficacemente questa iniziativa di screening.

Ne sarà valsa la pena? Soltanto i risultati dello studio pilota e soprattutto dello screening nazionale ce lo diranno.

Bibliografia

- Bossi E, Catassi C. Screening type 1 diabetes and celiac disease by law. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(1):12-4. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00354-6.
- Tornese G, Greco L. Screening for type 1 diabetes mellitus and coeliac disease: future plans, pros and cons (*Medico e Bambino* 2024;43(4):243-247. doi: 10.53126/MEB43243).

Sembrava una polmonite...

M. Rotolo¹, V. Angelici², A. Stella², P. D'Angelo³,
G. Restivo³, A. Guarina³, N. Cassata¹

¹*U.O.C. Pediatria - Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello" Palermo*

²*Scuola Di Specializzazione in Pediatria- Dipartimento Di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile G. D'alexandro, Università Degli Studi di Palermo*

³*U.O.C. Oncoematologia Pediatrica - ARNAS "Civico-Di Cristina-Benfratelli" Palermo*

Alessandro, 5 anni, giunge alla nostra attenzione per comparsa di tosse da qualche giorno, che persiste nonostante terapia aerosolica e antibiotica, associata a dolore toracico ed alla spalla di destra. In anamnesi patologica remota un recente ricovero per pneumopatia. In area di emergenza pediatrica esegue esami di laboratorio (GB 25300, N 52%, L 36%, PCR 0,29), ECG (nella norma) e una RX torace che mette in evidenza un opacamento della metà inferiore dell'emitorace di dx a componente mista pleurogena e parenchimale con ispessimento pleurogeno della linea pleurica laterale al campo superiore con mediastino dislocato a sx (Figura 1). Viene dunque ricoverato presso la nostra UOC per sospetta pneumopatia dx. All'ingresso in reparto Alessandro appare modicamente sofferente, i suoi occhi sono alonati, lamenta dolore alla spalla di destra, il turgore cutaneo è un po' ridotto. Apiretico. Lieve dispnea con SaO₂ 98% in AA.

All'auscultazione del torace si apprezza una riduzione del MV a destra. Viene, quindi, avviata terapia con teicoplanina e ceftriaxone ev. Il giorno seguente vengono ripetuti gli esami di laboratorio, che non mostrano sostanziali differenze, se non un lieve movimento della PCR. Si esegue toracentesi con aspirazione di circa 200 ml di liquido pleurico siero-ematico e viene ripetuta RX torace che documenta un incremento dell'opacamento pleurogeno apico-basale destro. Si esegue, dunque, TC torace che mostra versamento pleurico a densità disomogenea iperdensa come da quota ematica, atelettasia subtotale del polmone e alterazione morfostrutturale dell'arco anteriore della VI costa destra, che appare rigonfia, con interruzione della corticale, con associato assottigliamento ed attrazione della parete muscolare toracica, di natura sospetta (Figura 2).

Viene, quindi, disposto il trasferimento presso ISMETT per posizionamento di drenaggio chirurgico e per la prosecuzione dell'iter diagnostico in senso oncoematologico. A completamento dell'iter diagnostico e per la successiva stadiazione, esegue TC total body con mezzo di contrasto con evidenza in emitorace destro di voluminosa formazione eteroplasica di 13,5 cm, dotata di enhancement contrastografico, erosione della VI costa, versamento pleurico omolaterale, atelettasia subtotale del polmone e deviazione sx del mediastino (Figura 3).

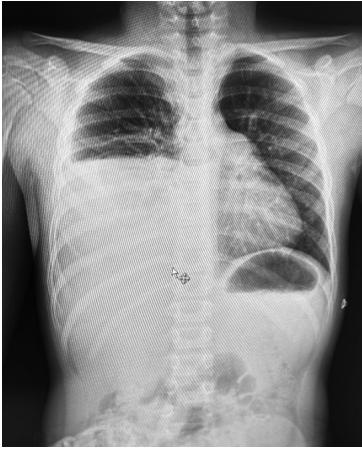


Figura 1. RX eseguita all'ingresso in area d'emergenza.



Figura 2. TC torace eseguita in seconda giornata di degenza.

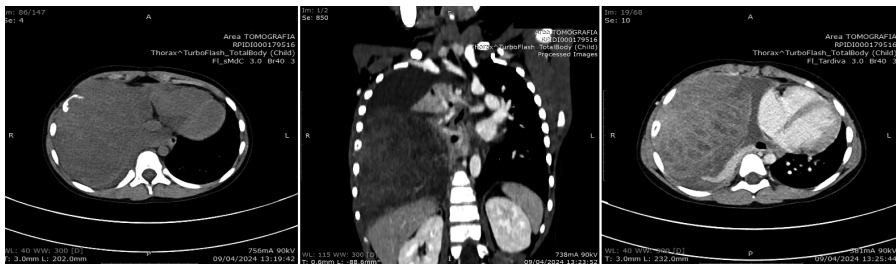


Figura 3. TC total body eseguita c/o ISMETT.

Viene eseguita, quindi, toracentesi con agobiopsia, che depone per sarcoma di Ewing/PNET. Esegue successivamente PET globale indicativa di malattia proliferativa a livello dell'emitorace di destra con verosimile interessamento linfonodale mediastinico e aspirato midollare per la ricerca del trascritto 11;22, risultato negativo. Alessandro viene, quindi, trasferito presso l'UO di Oncoematologia pediatrica dove viene avviata chemioterapia di induzione secondo protocollo ISG-AIEOP Ew Oss 2021 con alternanza tra cicli VDC e IE (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamide alternato a ifosfamide ed etoposide). Dopo circa 1 mese esegue TC torace che mostra riduzione dimensionale della formazione eteroplasica 11x6cm (vs 13x8cm) sul piano assiale e di 6.5cm in cranio-caudale (vs 11cm), riespansione del polmone dx e marcata riduzione del versamento pleurico, non più apprezzabile la deviazione mediastinica. Ad oggi, Alessandro ha terminato il IV ciclo di chemioterapia con Ifosfamide-Etoposide completando così la chemioterapia di induzione. Ha eseguito TC torace di controllo che mostra nuova riduzione della massa: 7.7x4.7x5.6cm (vs 11x6x6.5cm).

Proseguirà terapia con chirurgia/radioterapia e chemioterapia di consolidamento.

Il sarcoma di Ewing è un raro tumore maligno primitivo dell'osso, secondo per frequenza dopo l'osteosarcoma. I sintomi, dolore e tumefazione dell'osso e dei tessuti molli circostanti, sono aspecifici. Le caratteristiche radiografiche tipiche, lesione osteolitica con reazione periostale a buccia di cipolla, sono poco sensibili. Spesso viene confuso con un'osteomielite e non è raro il ritardo diagnostico.

Nel nostro caso, data la localizzazione toracica, i sintomi di esordio si configuravano con un quadro respiratorio compatibile in prima istanza con diagnosi di polmonite, tuttavia, il non chiaro inquadramento del caso legato a un *mismatch* clinico/ematochimico/strumentale ha favorito le successive indagini che hanno consentito di evidenziare una diagnosi meno sospettabile.

Se qualcosa non ti torna, meglio indagare più a fondo!

Bibliografia

Carbogno S. Una sacroileite poco infiammatoria. *Medico e Bambino* 2021;24(7):e221
DOI: <https://doi.org/10.53126/MEBXXIV221>.

Quando i noduli... vengono al pettine!

C. V. Zonca¹

¹*Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università di Genova*

Ayoub è un bambino di 9 anni con un'anamnesi patologica remota sostanzialmente muta. A fine luglio veniva valutato dal PLS per la comparsa da alcuni giorni di una tumefazione nodulare a livello del cavo popliteo. Nel sospetto di vasculite, veniva inviato al PS pediatrico dell'ospedale periferico più vicino, dove eseguiva ecografia della lesione che mostrava diffusa iperecogenicità del tessuto adiposo tra i fasci muscolari e il sottocute, compatibile con quadro infiammatorio locale, non associato a versamento intrarticolare né coinvolgimento delle diramazioni venose. Pertanto, Ayoub veniva dimesso al domicilio con FANS, ma tale terapia non veniva eseguita. A distanza di 15 giorni nuovo accesso presso lo stesso PS per comparsa di nuove tumefazioni agli arti inferiori. Il tampone rapido per SBEGA risultava negativo, gli esami ematochimici mostravano una TASL di 988 UI/ml, con emocromo nella norma e rialzo degli indici di flogosi (PCR 1,57 mg/dl, VES 59 mm/h). ANA e FR risultavano negativi. Avviava Deltacortene 30 mg/die (pari circa a 0,5 mg/kg) per una settimana con successivo scalo e veniva data indicazione ad una valutazione reumatologica ambulatoriale, eseguita a inizio settembre (a più di un mese dalla comparsa della prima tumefazione). In tale occasione, all'esame obiettivo si riscontravano noduli infiltranti agli arti inferiori, iperemici, dolenti e caldi al tatto a livello del cavo popliteo, delle caviglie bilateralmente e del braccio destro. Pertanto, si poneva indicazione

al ricovero per eseguire accertamenti mirati nel sospetto di un quadro di eritema nodoso ad eziologia non nota. Si sospendeva la terapia steroidea e si avviava ibuprofene. All'ingresso in reparto, l'emocromo mostrava una leucocitosi neutrofila con PCR 0,79 mg/dl e VES 54 mm/h. Durante il ricovero si assisteva però ad un progressivo peggioramento delle tumefazioni presenti, che apparivano sempre più iperemiche ed edematose, con la comparsa di nuove lesioni violacee in sede perimalleolare, senza coinvolgimento articolare, associate a contemporaneo incremento agli esami ematocchimici del TASL (1511 UI/ml) e della PCR (3,9 mg/dl -> 6,32 mg/dl) per cui si avviava terapia antibiotica con amoxicillina-acido clavulanico, dopo aver visto la negatività delle sierologie del parvovirus B19, dell'EBV e delle coproculture. Anche l'autoimmunità eseguita (ANA, ENA, FR, ADA2) risultava negativa. In assenza di una diagnosi certa, si eseguiva biopsia cutanea e, in attesa dei risultati istologici si dimetteva Ayoub in buone condizioni, con indicazione a proseguire antibiotico orale e FANS. Nonostante la terapia in atto, al domicilio la mamma descriveva un'evoluzione del quadro con comparsa di nuove tumefazioni sia a livello degli arti superiori che inferiori. Dopo circa 3 giorni dal termine della terapia antibiotica, per comparsa di febbre (TC max 38°C) e dolore significativo soprattutto della lesione a livello del ginocchio destro, Ayoub veniva accompagnato nuovamente in PS, dove si riscontrava un netto peggioramento della PCR (33 mg/dl), della VES (103 mm/h) del fibrinogeno (1338 mg/dl) in un quadro di leucocitosi neutrofila (17370 GB/mmc, Neutrofili 13890/mmc), con TASL in calo (694 U/ml). Le lesioni apparivano notevolmente rilevate con infiltrato sottocutaneo, eritematose e dolenti anche alla palpazione superficiale, in particolare le più significative erano localizzate a livello della regione perimalleolare sinistra, della porzione laterale del ginocchio, del secondo dito della mano sinistra e della regione posteriore dell'avambraccio destro. Si riscontrava per la prima volta quadro di artrite al ginocchio sinistro con limitazione alla flessione, insieme ad una tumefazione a livello del gomito destro con limitazione all'estensione completa, non associata a dolore. Sulla base del peggioramento clinico, il caso di Ayoub veniva discusso con i colleghi dell'anatomia patologica, che condividevano l'ipotesi istologica di panarterite nodosa per il riscontro di infiltrato infiammatorio linfomonocitario e granulocitario a carico delle arteriole di medio calibro e ispessimento fibrointimale e distruzione della lamina elastica. Considerando la storia anamnestica e gli esami di laboratorio, si poneva diagnosi di PAN post-streptococcica per cui si decideva l'avvio di terapia profilattica con Benzilpenicillina e terapia con boli di steroide nella fase di induzione (pari a 1000 mg/die). Durante il ricovero, la pressione arteriosa è risultata sempre nei limiti e gli accertamenti eseguiti per escludere un coinvolgimento d'organo (monitoraggio del sangue occulto, esame chimico delle urine, ecografia addome, ecocardiografia) risultavano nella norma.

La PAN (poliarterite nodosa) in età pediatrica è di raro riscontro e, in caso di coinvolgimento dei vasi coronarici, può avere esito fatale. I dati epidemiologici

non sono disponibili (si contano circa 0.0-1.6 casi per milione in età adulta per quanto riguarda l'Europa, mentre si nota un aumento dell'incidenza in alcune popolazioni, come quelle asiatiche). Dal punto di vista eziologico, la causa della PAN è ancora sconosciuta ma nella sua genesi sono noti alcuni trigger infettivi (in particolare infezioni da Streptococco o da HBV) e fattori genetici (come nel caso della mutazione del gene della proteina infiammatoria pirina). Si definisce come PAN una forma di vasculite che si presenta come arterite necrotizzante a carico delle arterie muscolari di medio calibro, con risparmio di arteriole, venule e capillari, non associata a glomerulonefrite (definizione della *Chapel Hill Consensus Conference*, CHCC). Una caratteristica tipica della PAN è la negatività degli ANCA. In generale, il danno di parete determina l'indebolimento delle arteriole aumentando il rischio di formazione di aneurismi, con possibile conseguente dissecazione. La PAN in età pediatrica presenta iniziali sintomi aspecifici (febricola/febbre, malessere generalizzato, calo ponderale, dolore addominale, mialgie e artrite), con caratteristiche peculiari rispetto alle manifestazioni tipiche del soggetto adulto. In generale, tutti gli organi possono essere coinvolti compreso il sistema nervoso periferico e centrale, ma a differenza delle vasculiti ANCA-associate, la PAN non coinvolge i vasi polmonari. Questa classificazione si basa sui criteri di Ankara (2008) che, oltre alla presenza di almeno uno dei seguenti parametri (coinvolgimento cutaneo, mialgia, ipertensione, neuropatia periferica e coinvolgimento renale), richiedono un'istologia caratteristica che dimostri la presenza di un'arterite necrotizzante.

Nel nostro caso, il sospetto diagnostico iniziale faceva propendere verso una forma di eritema nodoso, una panniculite autolimitante ad infiltrato infiammatorio privo di coinvolgimento vascolare. I noduli dell'EN possono ricordare quelli della PAN, ma questi ultimi si associano ad una vasculite necrotizzante spesso con ulcerazione del nodulo stesso. Anche le forme di vasculite associate ad un deficit di Adenosina deaminasi 2 (DADA2) all'esordio possono simulare una PAN, che non ha dei markers laboratoristici specifici, motivo per cui il primo inquadramento diagnostico deve essere eseguito con gli esami di laboratorio, la valutazione della funzionalità epatica e renale con gli indici infiammatori, il dosaggio del TASL e la sierologia per le infezioni più comuni per escludere un'iniezione in atto.

Gli accertamenti diagnostici e le indicazioni al trattamento della PAN fanno riferimento alle linee guida ACR del 2021. Nonostante la rarità di tale forma di vasculite, in base alla severità prognostica e del possibile *exitus* (in assenza di trattamento la sopravvivenza a 5 anni è <15%, con una prognosi più sfavorevole in caso di insufficienza renale, di coinvolgimento gastrointestinale e neurologico), è necessario creare dei protocolli sulla gestione della PAN in ambito pediatrico, soprattutto considerando il fatto che, trattandosi di una malattia cronica, è fondamentale individuare delle strategie adeguate a oggettivarne l'andamento nel tempo.

Take home messages:

- Riscontri clinici aspecifici (febricola, malessere generalizzato, calo ponderale,

artralgie, noduli sottocutanei), con lesioni cutanee di aspetto nodulare, devono farci pensare ad una forma di PAN

- Non esiste un test di laboratorio specifico per la diagnosi di PAN, ma la valutazione dell'emocromo, degli indici di infiammazione, della funzionalità epato-renale e l'esame urine sono fondamentali per valutare il coinvolgimento d'organo e il danno sistemico associato.
- Esami ematici di secondo livello (ANCA, FR, anti-CCP, ANA, i livelli di complemento C3 e C4, ENA) possono aiutare nella diagnosi differenziale con altre patologie reumatologiche.
- La biopsia delle strutture coinvolte (nervi periferici, tratto intestinale, lesioni cutanee) considerata tra i criteri maggiori per la diagnosi secondo la classificazione di Ankara, può essere dirimente nella diagnosi, ma essendo una forma di infiammazione segmentaria in caso di biopsie limitate (es: punch biopsie anziché biopsie a tutto spessore) possono dare falsi negativi.
- Il trattamento include l'uso di solo terapia steroidea nelle forme più lievi, o in associazione a farmaci immunosoppressivi non steroidei, quali ciclofosfamide, MTX, azatioprina in caso di malattia più severa. Attualmente la scelta terapeutica si basa sui criteri ACR 2021.

Bibliografia

Chung SA, Mustafa RA & al., 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1384-1393. doi: 10.1002/art.41776. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34235883.

Erden A, Batu ED, Sönmez HE, Sarı A, Armagan B, Arıcı ZS, Bilgin E, Kalyoncu U, Karadağ Ö, Bilginer Y, Ertenli AI, Özen S. Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study. *Int J Rheum Dis.* 2017 Aug;20(8):1016-1022. doi: 10.1111/1756-185X.13120. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28626961.

Jennette JC, Falk RJ, Watts RA & al., 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art37715. PMID: 23045170.

Person DA, Jung LK., Childhood Polyarteritis Nodosa. Updated: Oct 02, 2023.

Ci è mancato POCUS - cosa non sottovalutare in PSP

E. Valerio¹, A. Rocca², D. Zama², I. Corsini², L. Ragni³, M. Lanari⁴

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna*

²*Dirigente medico, Unità Operativa di Pediatria D'Urgenza, Pronto Soccorso Pediatrico ed OBI, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

³*Dirigente medico, Unità Operativa di Cardiologia Pediatrica e dell'età evolutiva, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

⁴*Direttore Unità Operativa di Pediatria D'Urgenza, Pronto Soccorso Pediatrico ed OBI, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

Il 30/4/24 alle ore 4.30 G., una bambina di 9 anni, giunge in Pronto Soccorso

Pediatrico per 2-3 episodi di vomito al giorno da una settimana. Non riferisce febbre o altri sintomi, né patologie pregresse. Parametri vitali: TC 36°C, SpO₂ 100% in aria ambiente, FR 50 atti/min (questo dato ha fatto accendere il campanello di allarme durante la valutazione iniziale), FC 85 bpm, PA 91/63 mmHg. Glicemia capillare in range e chetonemia capillare lievemente aumentata. Obiettivamente G. si presenta vigile e reattiva, non segni di irritazione meningea, cute roseo-pallida, estremità fredde, stato di idratazione conservato, toni cardiaci presenti, tachipnea e riduzione del murmure vescicolare alle basi, addome difficilmente trattabile per resistenza di parete alla palpazione in ipocondrio destro, peristalsi presente. Visti i riscontri obiettivi, si esegue *POCUS* polmonare *bedside* in cui si rilevano consolidamento parenchimale in sede basale destra e versamento pleurico bibasale, e quindi *POCUS* cardiaca in cui si riscontrano disfunzione contrattile severa e sezioni sinistre apparentemente dilatate. All'EGA venosa lieve acidosi metabolica lattica ed iponatriemia. Nel sospetto di patologia cardiaca si richiede valutazione cardiologica in urgenza: all'ecocardiogramma ventricolo sinistro severamente dilatato con funzione sistolica ridotta, frazione di eiezione 15% e disfunzione diastolica; ventricolo destro moderatamente ipocinetico; duplice trombo in apice del ventricolo sinistro. Con verosimile diagnosi di cardiomiopatia dilatativa severa, G. viene trasferita nel reparto di Cardiologia Pediatrica ad alta intensità per stretto monitoraggio dei parametri vitali, supporto emodinamico con inotropi e inizio di terapia anticoagulante. Gli esami ematici evidenziano leucocitosi neutrofila, iponatriemia e lieve iperpotassiemia, con importante rialzo di CPK, troponina, LDH e BNP. In seconda giornata di ricovero peggioramento clinico con shock cardiogeno per cui si rendono necessari intubazione oro-tracheale ed *ECMO*. Il giorno successivo si esegue impianto di *Berlin Heart*, dispositivo ponte in attesa di disponibilità di organo per trapianto cardiaco.

Il caso mette in evidenza l'importanza della frequenza respiratoria (tra i parametri del *work of breathing*, una delle tre componenti del PAT - *Paediatric Assessment Triangle*) nella valutazione iniziale in PSP, in quanto la tachipnea può presentarsi come segno isolato (o quasi) nell'ambito di una condizione a rapida evoluzione ma ancora compensata che quindi rischia di essere sottovalutata. Un segno d'allarme clinico può aiutare a districarsi di fronte ad un'anamnesi di sintomi aspecifici, ma tipici dello scompenso cardiaco, come quelli gastrointestinali. Emerge anche il ruolo sempre più centrale della *POCUS bedside* e della formazione sul suo utilizzo in PSP: strumento diagnostico fondamentale poiché sicuro ed utile nella diagnosi e gestione di situazioni critiche e come guida nelle procedure, che si traduce in un miglioramento globale dell'assistenza ai pazienti pediatrici¹.

Bibliografia

1. Julien Le Coz, Silvia Orlandini, Luigi Titomanlio, Victoria Elisa Rinaldi, Point of care ultrasonography in the pediatric emergency department, Ital J Pediatr. 2018.