

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (2° parte)

TABIANO XXVI: NESSUN DORMA

Invaginazione intestinale: quando l'età può fare la differenza

Caffarra M.¹, Weiss A.¹, Greco C.¹, Manfredi M.², Casadio G.³, Agnetti A.⁴

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. Degli Studi di Parma
2. Clinica Pediatrica, A.O.U. di Parma
3. Chirurgia Pediatrica, A.O.U. di Parma
4. S.S.D. di Cardiologia Pediatrica, A.O.U. di Parma

Caso clinico

G. C. maschio, 6 anni, giunge presso l'Accettazione Pediatrica per addominalgia e emesi insorti dalla sera precedente; il bambino non si alimenta e assume scarse quantità di liquidi. In anamnesi patologica prossima riferiti da circa un mese episodi di addominalgia crampiforme periombelicale della durata di 2-3 giorni associati a vomiti a risoluzione spontanea e seguiti da periodi di benessere di 2-3 giorni. L'alvo è riferito alterno. In anamnesi patologica remota: invaginazione intestinale trattata chirurgicamente ad un anno di vita. E. O. all'ingresso: pallido, occhi alonati, refill capillare 3 secondi, cute ipoelastica; addome trattabile non dolente alla palpazione, corda colica in FIS, feci in ampolla rettale. Restante obiettività nella norma. Vengono eseguiti stick urine con riscontro di tracce di chetoni ed esami ematochimici (GB 15190/uL, GN 79.5%, PCR 8.8 mg/L, fibrinogeno 459 mg/dL, Hb 17.1 g/dL, Ht 50.3%). Il bambino viene quindi ricoverato con diagnosi di disidratazione in corso di gastrite acuta e si intraprende reidratazione endovenosa con glucosata e polialina a 80 ml/h. Viene inoltre eseguita ecografia addominale con riscontro di ansa invaginata che dall'epigastrio si estende all'ipocondrio sinistro e plurime linfadenomegalie ipoecogene intra e retroperitoneali, in assenza di liquido libero. Dopo valutazione chirurgica si decide di non eseguire clisma opaco ma di effettuare una laparotomia esplorativa sia sulla base delle condizioni cliniche del bambino, sofferente e disidratato, sia sulla base delle immagini ecografiche, che propendono per una causa sottostante. All'esplorazione chirurgica si evidenzia a livello del primo tratto digiunale un segmento intestinale infiltrato da massa solida occludente, mesentere infiltrato, iperemico ed edematoso con linfonodi ipertrofici; a valle della massa 35 cm di parete ispessita non infiltrata. Si effettua resezione del tratto intestinale interessato con relativo mesentere seguita da anastomosi termino-terminale. Il decorso post-operatorio è regolare. L'Esame istopatologico è significativo per neoplasia linfoide tipo linfoma di Burkitt infiltrante la parete intestinale a tutto spessore.

Discussione

Il dolore addominale ed il vomito sono sintomi molto comuni in età pediatrica, spesso causate da condizioni benigne. Per valutare la possibilità di una eziologia organica l'anamnesi e l'esame obiettivo scrupoloso permettono di sospettare quadri sottostanti più complessi meritevoli di particolare attenzione. (Tabella). L'invaginazione intestinale è una delle più comuni

cause di ostruzione intestinale acuta in età pediatrica con un'incidenza di 2-4/1.000 nati vivi. La maggior parte dei casi (90%) avviene dal 3 mese fino ai 3 anni di vita, con un picco tra i 6 mesi e 1 anno (60% dei casi). Prima dei 3 mesi e dopo i 6 anni è un evento meno comune. Il rapporto tra maschi/femmine è 3:2. Si tratta di una condizione anatomica caratterizzata dallo scivolamento di un segmento intestinale in un altro adiacente, trascinando con sé il proprio mesentere (Figura 1). Questo comporta congestione venosa e linfatica con sviluppo di edema della mucosa, condizione che può complicarsi con ischemia, necrosi, perforazione e peritonite. Inizialmente si presenta con episodi di circa 15-20 minuti di dolore addominale di tipo colico a comparsa parossistica che si manifestano nei bimbi più piccoli con pianto, irritabilità e flessione delle gambe sulle cosce. Tra un episodio e l'altro si può avere benessere clinico. Gli episodi di addominalgia col passare del tempo diventano più frequenti e aumentano di intensità. Spesso possono essere seguiti da vomito, inizialmente gastrico, poi fecaloide (denso, biliare, maleodorante). A volte nei quadranti addominali di destra può essere palpabile una massa. L'alvo è chiuso alle feci e ai gas. Spesso si può avere sangue nelle feci (70%): tipiche sono nei lattanti le feci a gelatina di ribes (sangue misto a muco). Infine compare deterioramento delle condizioni cliniche caratterizzato da disidratazione (ipotensione, tachicardia, oliguria, aumento dell'ematocrito), squilibri idroelettrolitici, ipotermia, letargia, confusione mentale e shock. Occasionalmente questi possono essere i sintomi di presentazio-

Figura 1. Invaginazione intestinale

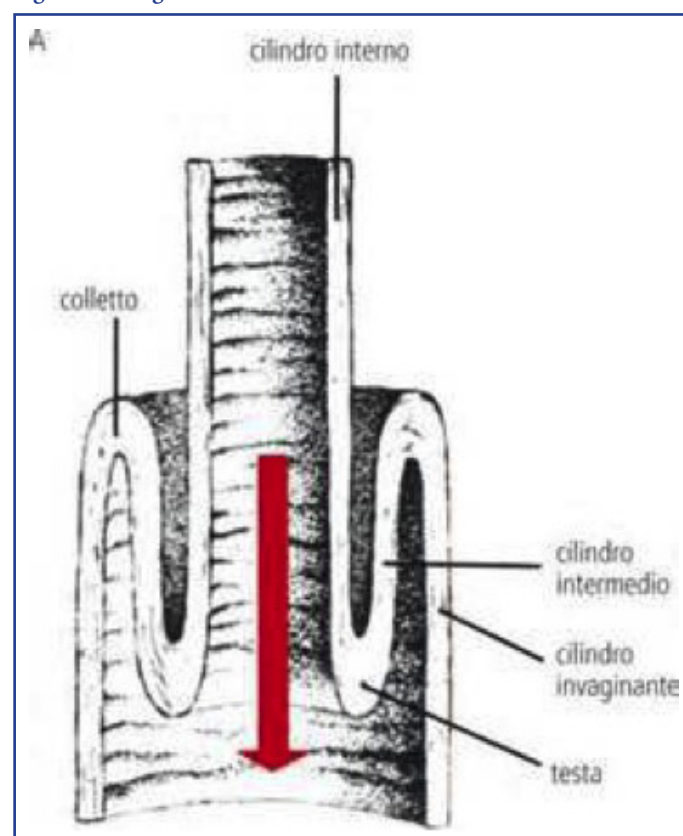


Tabella. Cause di vomito ed addominalgia in età pediatrica

Patologia	Sintomi/Segni
Gastroenterite virale o batterica	Febbre, diarrea
Chetoacidosi diabetica	Alito acetonemico, chetonuria, chetonemia, iperglicemia, poliuria, polidipsia, glicosuria
Occlusione intestinale (volvolo, malrotazione, morbo di Hirschsprung, atresia intestinale, stenosi ipertrofica del piloro, invaginazione intestinale, ernia strozzata, laparocele strozzato, diverticolo di Meckel)	Distensione addominale, alvo chiuso a feci e gas, feci a gelatina di ribes
Anafilassi	Nausea, diarrea accompagnati da sintomi respiratori e cardiovascolari (prurito, orticaria, angioedema, rinorrea, congiuntivite, dispnea, tachicardia fino all'ipotensione e allo shock)
Infezioni (faringite streptococcica, infezioni delle vie urinarie)	Faringodinia / stranguria, disuria, pollachiuria
Appendicite, peritonite	Dolore ai quadranti addominali di destra, Blumberg positivo, febbre, leucocitosi
Intolleranza alle proteine del latte	Lattanti, diarrea
Gravidanza ectopica	Amenorrea, perdite vaginali (adolescenti)
Colecistite acuta	Dolore al quadrante destra ed all'epigastrio, irradiato posteriormente, nausea
Pancreatite	Dolore irradiato posteriormente, febbre
Porpora di Schonlein-Henoch	Rash cutaneo, feci con tracce di sangue
Adenomesenterite	Addominalgia, vomito
Torsione testicolare o ovarica / rottura cisti ovarica	Dolore ai quadranti addominali inferiori o al testicolo

ne. La triade sintomatologica classica (dolore addominale, feci a gelatina di ribes e massa addominale palpabile) è tipica dei primi mesi di vita fino ai 3 anni, nei bimbi più grandi sintomatologia è più sfumata. L'ecografia addominale è l'unica tecnica diagnostica non invasiva in grado di fare diagnosi. Ha un'accuratezza e una sensibilità del 100%, se associata alla valutazione del quadro clinico e in base all'esperienza del radiologo. E' quindi la metodica di scelta. Non espone il piccolo paziente a radiazioni, non è un esame doloroso ed è a basso costo. Inoltre con la tecnica color-doppler è possibile valutare la vascolarizzazione. E' utile inoltre anche nell'individuare la sede e la natura dell'occlusione. Dal punto di vista ecografico si possono avere due immagini: in proiezione trasversale l'immagine classica è un'immagine a bersaglio (chiamata "target sign" o "bull's eye" o "donut sign") caratterizzata da un'area iperecogena con al centro una piccola zona ipoecogena (rappresenta una parete intestinale all'interno dell'altra); in proiezione longitudinale è possibile avere un'immagine a sandwich ("hayfork sign" o "sandwich sign") caratterizzata da zone ipoecogene separate da zone iperecogene [1]. Dal punto di vista eziologico l'invaginazione intestinale può essere idiopatica (75% dei casi) o organica (25% dei casi). L'idiopatica è comune tra i 3 mesi e i 5 anni di età. E' probabilmente correlata ad infezioni virali o batteriche che coinvolgono il tratto intestinale: lo stimolo infiammatorio causerebbe un'ipertrofia delle placche del Peyer di cui è ricco l'ileo terminale, coinvolto nella maggioranza delle invaginazioni. A supporto di questa ipotesi è stato notato come l'invaginazione spesso segue condizioni come l'influenzale stagionale, otiti, infezioni respiratorie, Adenovirus, infezioni intestinali da Salmonella, Shigella, Campyobacter. Le cause organiche hanno la loro genesi nella presenza di una lesione intestinale che causa l'arresto della peristalsi e funge da

punto di inizio per l'invaginazione. Le cause scatenanti comprendono: diverticolo di Meckel (la più comune), polipi, linfoma del piccolo intestino, cisti, malformazioni vascolari, porpora di Schoenlein-Henoch, parassitosi, corpo estraneo, fibrosi cistica (feci ispessite), malattia celiaca (alterazioni di parete, alterazione della mobilità, secrezioni eccessive) e morbo di Crohn. Nonostante i linfomi siano il terzo tumore più frequente dell'infanzia (15 casi su 1 milione nei bambini di età < 14 anni negli Stati Uniti) è raro che si presentino con questa modalità: i linfomi gastrointestinali primari infatti rappresentano l'1-4% di tutte le neoplasie maligne gastrointestinali. In questo caso si tratta di un Linfoma di Burkitt, un linfoma a cellule B ad alta proliferazione e ad alta aggressività, la cui prognosi è migliorata con una sopravvivenza del 90-95% se la malattia è circoscritta e del 60-90% se è in fase più avanzata. Negli Stati Uniti ha un'incidenza di 1 caso su 1 milione nei bambini con meno di 10 anni. Il 70-65% degli affetti sono maschi. E' un tumore a crescita rapida, quindi nel 70% dei casi si presenta in stadio avanzato. I sintomi dipendono dall'entità della proliferazione e dalla sede coinvolta. Nella localizzazione addominale i sintomi sono: astenia, dolore addominale (80%) ricorrente, nausea, vomito, disturbi digestivi, aumento del volume addominale, massa palpabile, sanguinamento rettale [2]. In caso di sintomatologia acuta la crescita della neoplasia nel lume intestinale può causare un'occlusione oppure può essere il punto di avvio di un processo d'invaginazione, come è avvenuto nel nostro bimbo [3].

Bibliografia

- Ramsey KW, Halm BM. Diagnosis of intussusception using bedside ultrasound by a pediatric resident in the emergency department. Hawaii J Med Public Health. 2014 Feb;73(2):58-60

2. Grajo JR1, Kayton ML, Steffensen TS, et al. Presentation of ileal Burkitt lymphoma in children. *J Radiol Case Rep.* 2012 Aug;6(8):27-38
3. Bălănescu NR, Topor L, Malureanu D et al. Ileocolic intussusception due to Burkitt lymphoma: a case report. *J Med Life.* 2013 Mar 15;6(1):61-4. Epub 2013 Mar 25.

Corrispondenza

marta.caffarra@gmail.com

Se la crisi non passa... attenti al recettore

Tiri A.¹, Marisi MC.¹, Monica Rubini M.², Dodi I.², Pisani F.³, Piccolo B.³, Turco EC.³

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Parma
2. U.O. Pediatria Generale e d'Urgenza Nuovo Ospedale dei Bambini AOU Parma
3. Neuropsichiatria Infantile di Parma

Caso clinico

M. 6 anni, anamnesi personale e familiare negativa per patologie neurologiche e/o auto-immuni, è giunto presso la nostra Accettazione per un episodio critico avvenuto in apiressia caratterizzato da perdita di coscienza, scosse tonico-cloniche ai 4 arti, retroversione dei globi oculari e scialorrea della durata di circa 2 minuti ed a risoluzione spontanea. I genitori riferivano un episodio febbrile nei giorni precedenti risoltosi spontaneamente senza necessità di terapia specifica. All'arrivo il piccolo si presentava in discrete condizioni generali, apiretico, eupnoico, lievemente tachicardico, con restanti parametri vitali nella norma. Clinicamente si evidenziava uno stato di agitazione psicomotoria, in assenza di segni di lato e un quadro di flogosi delle alte vie aeree. Durante il periodo di osservazione M. ha presentato due ulteriori episodi critici caratterizzati da "sfumati segni focali quali deviazione dello sguardo e della rima buccale"; è stata pertanto eseguita TC encefalo urgente che non ha evidenziato alterazioni significative del parenchima cerebrale. Gli esami ematici eseguiti all'ingresso sono risultati nel range di normalità. In relazione al quadro clinico, nel sospetto di una meningoencefalite acuta, è stata eseguita puntura lombare con fuoriuscita di liquor limpido a pressione regolare, inviato per esame cito-chimico, colturale e ricerche virali tramite PCR. L'esame cito-chimico del liquor e il batterioscopico diretto sono risultati negativi. A completamento diagnostico sono stati eseguiti esami microbiologici su siero e su materiali biologici (tampone faringeo e ricerca su feci). In attesa degli esiti degli esami infettivologici è stata intrapresa terapia empirica con Ceftriaxone ed Acyclovir e.v.. Nelle ore successive M. ha continuato a presentare ulteriori episodi critici in apiressia con semeiologia simile ai precedenti, risoltisi in parte spontaneamente ed in parte dopo la somministrazione di benzodiazepine e.v.. È stata quindi eseguita RM encefalo urgente che non ha evidenziato alterazioni specifiche del parenchima cerebrale ed è stata intrapresa terapia anticomiciale con Fenitoina e.v. Nell'intervallo tra gli episodi critici M. ha alternato fasi di vigilanza a fasi di agitazione psicomotoria. I diversi EEG di M. eseguiti nel corso della degenza hanno evidenziato uno spiccato rallentamento dell'attività encefalica, quadro compatibile con encefalite acuta. I referti definitivi dei virologici su liquor e su siero hanno mostrato la

presenza di poche copie di DNA di Parvovirus B19 sia su sangue che su liquor (< 100 copie) con presenza di IgG positive per lo stesso agente e negatività delle IgM. Sulla base degli accertamenti eseguiti, dell'andamento clinico e dei dati di laboratorio, discusso collegialmente il caso con i colleghi Neuropsichiatri Infantili, si poneva il sospetto di una encefalopatia acuta su base autoimmune. Sono stati dunque inviati campioni ematici e liquorali al Centro Neurologico Besta per la valutazione di autoanticorpi specifici. In considerazione della persistenza del quadro comiziale e del sospetto diagnostico in 4° giornata di ricovero è stata intrapresa terapia con Metilprednisolone ad alte dosi per 3 giorni (30 mg/kg/die) associata a ciclo di 5 giorni di Immunoglobuline e.v (400 mg/kg/die). Nei giorni successivi si è assistito ad una progressiva riduzione della frequenza degli episodi critici, ultimo episodio in sesta giornata, e ad un miglioramento delle condizioni cliniche generali, dell'obiettività neurologica e del quadro EEG. La ricerca del Parvovirus B19 sul 2° campione di liquor e il colturale definitivo sono risultati negativi, per cui è stata sospesa la terapia antibiotica ed antivirale. La terapia anticomiciale endovenosa è stata progressivamente sostituita con Acido Valproico per os, ben tollerato dal paziente. La RM encefalo ripetuta a distanza di 2 settimane si è confermata negativa. Viste le buone condizioni cliniche generali e l'assenza di sintomatologia neurologica si dimetteva M. in 18° giornata di ricovero con diagnosi di "encefalite acuta di verosimile origine autoimmune". Dopo la dimissione sono giunti i referti definitivi del pannello auto-anticorpale che hanno mostrato un rialzo del rapporto Albumina liquor/Albumina siero, un aumento delle IgG liquorali ed una positività degli autoanticorpi Glu3R (recettore del Glutammato). È stato possibile dunque confermare la diagnosi di "encefalite autoimmune da anticorpi anti-recettore per il Glutammato".

Discussione

Le encefaliti sono dei processi infiammatori acuti a carico del parenchima cerebrale che si manifestano con alterazioni neurologiche quali alterazioni comportamentali, dello status mentale, deficit motori o sensoriali, disturbi della parola o del movimento, emiparesi, e parestesie. La presenza di manifestazioni neurologiche distingue le encefaliti dalle meningiti. Le encefaliti si differenziano inoltre dalle encefalopatie per la presenza di un evidente processo infiammatorio acuto a carico del parenchima cerebrale. Le encefaliti più frequenti sono quelle su base infettiva, a loro volta distinte in forme virali ed in forme non virali. Le manifestazioni cliniche sono variabili e tale variabilità dipende dalla sede di SNC coinvolta, dall'agente patogenetico e dai fattori di rischio individuali. La diagnosi si basa sulle notizie anamnestiche (Viaggi? Esposizione a tossine, farmaci, animali? Vaccinazione recente? Patologie di base? Quando è insorta la sintomatologia?), obiettività clinica (Glasgow coma scale score, EON, rash caratteristici o altre manifestazioni cutanee patognomiche), indagini laboratoristiche comprensive di esame liquorale, neuroimaging ed EEG. Le anomalie del neuroimaging si riscontrano nel 60-70% dei casi e la RMN rappresenta la metodica più specifica e sensibile per la diagnosi. L'elettroencefalogramma mostra un rallentamento dell'attività di fondo tra l'87-96% dei casi e consente di differenziare un quadro di encefalite da altri quadri epilettiformi. Le encefaliti autoimmuni [1] sono generalmente sub-acute e presentano un quadro clinico variabile. Il liquor può presentare caratteristiche infiammatorie quali: bande oligoclonali, pleiocitosi linfocitaria, incremento della proteinoracchia, aumentato

rapporto Albumina liquor/Albumina siero (Figura 2). Il trattamento di tali forme è di tipo immunomodulante e la sua durata dipende dal tipo di encefalopatia autoimmune e dalla risposta clinica del paziente. Gli autoanticorpi responsabili di tali forme di encefalite possono essere rivolti contro target di superficie o contro proteine intracellulari; in età adulta sono generalmente anticorpi paraneoplastici, mentre nella popolazione pediatrica sono più frequentemente anticorpi non-paraneoplastici.

Nel nostro caso il sospetto era dato dal fatto che:

- il piccolo M. presentava crisi epilettiche focali, secondariamente generalizzate, subentranti, in apiressia e scarsamente responsive alla terapia anticomiziale effettuata (Midazolam, Clobazam, Acido Valproico) e senza presentare una ripresa completa tra un episodio e l'altro;
- l'anamnesi personale e familiare erano mute per patologie di interesse;
- le registrazioni EEG eseguite evidenziavano un marcato rallentamento dell'attività di fondo;
- la RMN encefalo non presentava alterazioni significative;
- le indagini infettivologiche e gli esami ematochimici eseguiti escludevano cause infettive, tossico-metaboliche.

La responsività a tale trattamento e la successiva conferma agli esami diagnostici specifici, tra cui la positività degli auto-anticorpi rivolti contro Glu3R, hanno consentito di confermare la

diagnosi di encefalite autoimmune. Ad oggi M. è in follow-up presso la Neuropsichiatria Infantile. Le valutazioni delle funzioni intellettive (Scala WIPPSI-III) ed attentive (test delle Campanelle Modificato) eseguite dai colleghi della Neuropsichiatria Infantile hanno riscontrato un livello cognitivo nella norma, tuttavia si segnala un livello di concentrazione ed attenzione fluttuanti con necessità di plurimi rinforzi.

Conclusioni

Abbiamo presentato un caso di encefalite autoimmune che ci ha posto di fronte a molti dubbi e criticità durante la fase diagnostica. Le manifestazioni iniziali deponevano a favore di un processo acuto infettivo ma l'evoluzione clinica e la negatività degli accertamenti eseguiti ci hanno condotti a valutare ulteriori opzioni diagnostiche al fine di agire tempestivamente sulla patologia e migliorarne l'outcome a distanza.

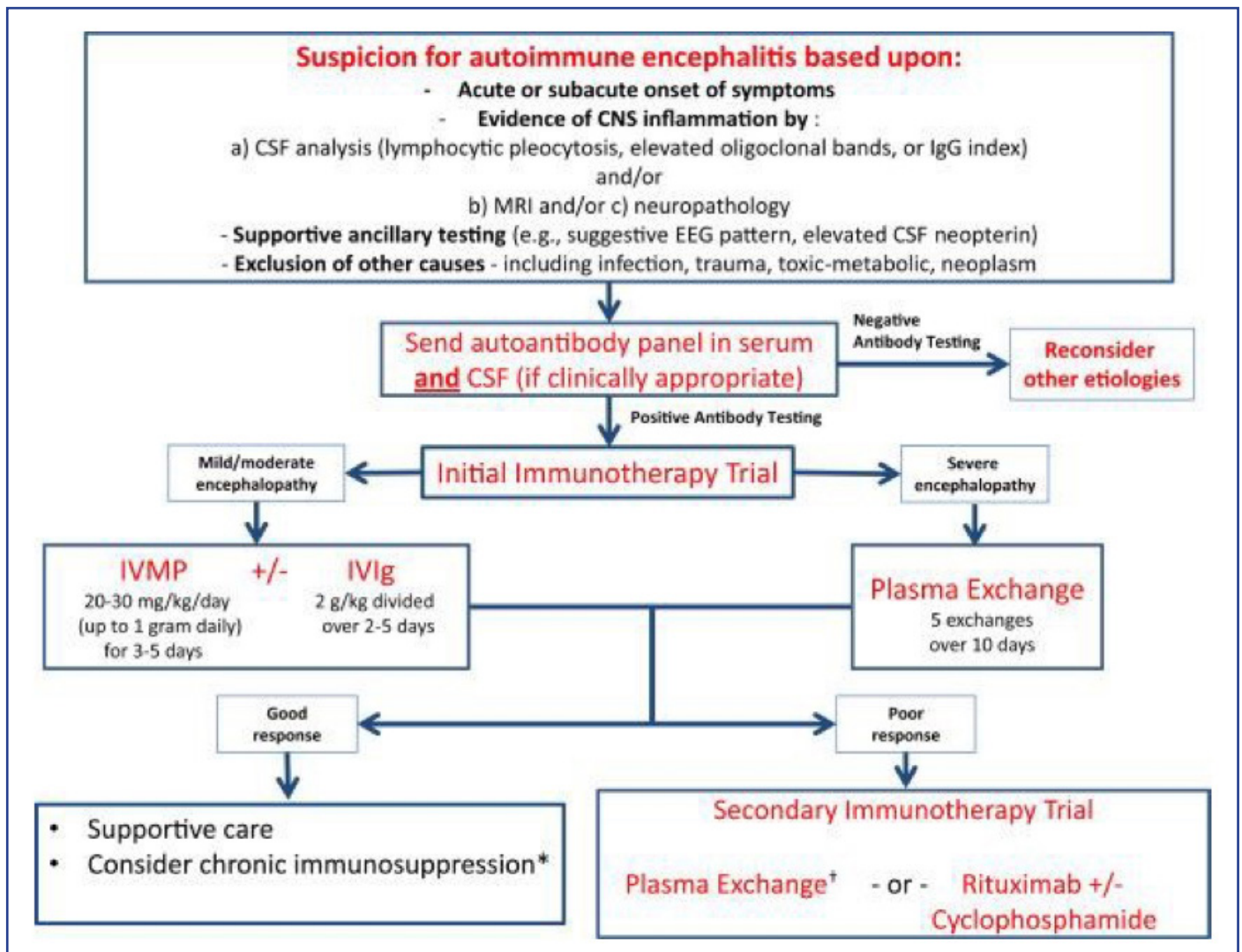
Bibliografia

I. N. Brenton, H.P. Goodkin. "Antibody-mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood". J. Pediatric neurology 2016; 60: 13-23

Corrispondenza

alessandratiri.at@gmail.com

Figura 2. Algoritmo proposto per il trattamento acuto di una sospetta encefalite autoimmune (da voce bibliografica 1)



Quando si casca male...

Fanelli U.¹, Federica Cennamo¹, Della Greca A.¹, Quartacolosso R.¹, Ruozi B.¹, Caffarra M.¹, Riscassi S.¹, Tignanelli A.¹, Rubini M.², Maffini V.², Arlotta A.³, Savina F.³

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Parma
2. Pediatria Generale e d' Urgenza, Struttura complessa del dipartimento Materno Infantile, AOU di Parma
3. Pediatria e Oncoematologia, Struttura complessa del dipartimento Materno Infantile, AOU di Parma

Caso clinico

A., maschio di 9 mesi affetto da emofilia A grave, giunge alla nostra attenzione per episodi di pianto anche notturni da 3 giorni, successiva comparsa di febbre (TC max 38°C) e associata inappetenza. Il piccolo, presso la nostra Accettazione, si presenta in buone condizioni generali, vigile, e reattivo. All'obiettività clinica: irritabile ma consolabile in braccio alla madre, difficoltà a mantenere la posizione seduta, non deficit di forza né alterazioni apprezzabili del tono muscolare, ROT normoevocabili, non segni meningei. Faringe iperemico con scolo sieroso retrofaringeo. Restante obiettività nella norma. Agli esami ematochimici riscontro di leucocitosi (GB 15920 u/L). Durante l'osservazione A. si mantiene apiretico ma si alimenta scarsamente. Si decide di ricoverare il piccolo per approfondimento diagnostico. All'ingresso in reparto è stata intrapresa terapia infusiva con soluzioni glucoeletrolitiche associata a terapia aerosolica con Budesonide, ed è stata proseguita terapia antibiotica con Amoxicillina per via orale già in atto per flogosi delle alte vie aeree con diagnosi di otite effettuata presso altro Presidio Ospedaliero pochi giorni prima. Per la persistenza di frequenti episodi di pianto inconsolabile e irritabilità, in accordo con i Colleghi del Centro Emofilia sono stati eseguiti accertamenti ecografici addominale ed articolari (negativi per emorragie e/o emartro), e dosaggio del fattore VIII (pari a 0.8%) compatibile come già noto con Emofilia A grave. Agli esami ematici di controllo in seconda giornata è stato rilevato aPTT allungato (82.1 sec) ed il giorno seguente Hb in calo (Hb 7.6 g/dL). Dato l'assetto laboratoristico, unitamente alla sintomatologia clinica caratterizzata da persistenza dell'irritabilità, in accordo con i colleghi Neuropsichiatri Infantili è stata eseguita RMN rachide urgente. Tale indagine ha evidenziato raccolta ematica peridurale midollare extra-assiale dal tratto cervicale al tratto lombare inferiore con aspetti di verosimile organizzazione e diversa fase di degradazione, inoltre effetto massa sul midollo spinale dislocato anteriormente in area medio dorsale. E' stata perciò intrapresa terapia con Fattore VIII ricombinante endovena (500 UI per 3 volte al giorno) + Desametasone ev (attività entiedemigena ed antiinfiammatoria al dosaggio di 1 mg/die). Dal punto di vista neurochirurgico non vi è stata indicazione all'esecuzione di laminectomia. La valutazione Neuropsichiatrica Infantile non ha mai rilevato chiari deficit neurologici focali. I controlli seriati laboratoristici hanno mostrato graduale normalizzazione dei valori di aPTT, rialzo dei livelli del FVIII circolante e dei livelli di Hb. Contestualmente è stato segnalato progressivo miglioramento clinico. Nei primi 20 giorni di esposizione è stato eseguito monitoraggio dell'inibitore del FVIII ogni 4-5 giorni, risultato sempre negativo. La terapia con FVIII sopra descritta è stata proseguita per 7 giorni poi scalata a 500 UI 2 volte al giorno per 17 giorni ed infine 500 UI una volta/die. Dopo 32 giorni di

2017; 24(3):p.1 pag. 5 di 13

terapia è stata eseguita RMN encefalo e rachide che ha mostrato pressoché completo riassorbimento dell'ematoma midollare a conferma del buon andamento clinico. Alla dimissione A. è stato affidato per follow-up ematologico presso il Reparto di Oncoematologia Pediatrica di Parma dove, in collaborazione con il Centro Emofilia dello stesso Presidio, è stata impostata profilassi primaria con FVIII ricombinante (750 UI 2 vv/w e 1000 UI 1 vv/w). Il successivo decorso clinico è stato caratterizzato da 2 episodi traumatici trattati con infusione di 1000 UI di FVIII e somministrazione orale di acido Tranexamico.

Risultati

L'Emofilia è una rara malattia genetica caratterizzata da deficit coagulativo di vario grado che può manifestarsi mediante emorragia o sanguinamento sia spontaneo che post-traumatico [1]. Le forme più frequenti sono il deficit del Fattore VIII (emofilia A) e del Fattore IX (emofilia B) a trasmissione X-linked; l'emofilia A è la forma a maggiore prevalenza (1:5.000-6.000 maschi), mentre l'Emofilia B risulta avere una prevalenza di 1:25.000-30.000 maschi. Esiste inoltre una forma più rara e meno grave determinata da deficit del Fattore XI (emofilia C), più frequente tra gli ebrei Ashkenazy, che ha invece una prevalenza nella popolazione generale di 1:1.000.000 maschi [2]. I principali obiettivi del management dei pazienti emofilici sono il TRATTAMENTO e la PREVENZIONE del sanguinamento. I sanguinamenti acuti dovrebbero essere trattati il più precocemente possibile; preferibilmente entro 2 ore dall'evento scatenante. La somministrazione del fattore della coagulazione carente a partire dagli anni '80 viene ottenuto non più dal plasma umano ma come prodotto ricombinante e può avvenire attraverso due modalità di intervento: a) la terapia al bisogno b) la profilassi. Nei soggetti con emofilia grave l'avvio precoce della profilassi (prima dei 2 anni di età) si associa a un minor rischio di danno articolare. Esistono molteplici proposte di schemi di profilassi: la World Federation of Hemophilia raccomanda la somministrazione di 25-40 UI/kg del fattore VIII tre volte a settimana [3]. L'effetto collaterale più grave del trattamento sostitutivo consiste nella formazione di anticorpi contro il fattore, detti inibitori, che rendono inefficace il trattamento. Le proposte terapeutiche attuali per minimizzare l'effetto degli inibitori sono: a) l'induzione della "condizione di tolleranza"; b) l'uso di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa); c) l'uso di aPCC (concentrato di complesso protrombinico attivato). Negli ultimi anni, grazie alla terapia profilattica, sono migliorate sia l'aspettativa che la qualità della vita dei soggetti emofilici. Non vi è infatti alcuna limitazione nello svolgere attività sportive, purché non di contatto. La gravità delle manifestazioni cliniche dipende dalla percentuale del fattore presente nel sangue. L'evenienza più frequente è costituita dalla comparsa di emartro, in particolare a livello di caviglie e ginocchia in bambini che acquisiscono la stazione eretta e la deambulazione autonoma. Inoltre ematomi muscolari e sanguinamenti a carico della mucosa orofaringea. Meno frequenti (<5%) ma ad alto tasso di mortalità (30%), e per questo di necessaria diagnosi precoce, sono i sanguinamenti a carico del SNC, sia cerebrali che midollari, che non sempre possono manifestarsi con sintomi neurologici patognomici, come nel nostro caso.

Bibliografia

1. D. Giglia, S. Pasca, G. Barillari. L'emofilia nel bambino di oggi. Medico e Bambino 2012;31(10):632-638

2. Bolton-Maggs, PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
3. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014 Nov; 12:1935-9

Corrispondenza

autore:umbertaker@msn.com

“Quando la pancia parla”

Bariola MC.¹, Spada C.¹, Iughetti L.^{1,2}, Ferrari F.^{1,3}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. Struttura Complessa di Pediatria, AOU Policlinico di Modena
3. Struttura Complessa di Neonatologia e Nido, AOU Policlinico di Modena

Caso clinico

Una bambina nata a 39 settimane di età gestazionale da taglio cesareo urgente per CTG patologico; la madre riferiva assenza di movimenti attivi fetali da 24 ore circa. Diagnosi prenatale a 21 settimane EG di ecostruttura cistica di 26 mm, di verosimile pertinenza ovarica, confermata ai controlli ecografici successivi con aumento del diametro fino a 28 mm. Alla nascita la bimba presenta depressione cardio-respiratoria con necessità di intubazione e ventilazione e ripresa di attività respiratoria spontanea al 5° minuto: Apgar score 2 a 1, 6 a 5. In sala parto si rileva addome disteso, duro e violaceo, pertanto si ricovera in TIN per le valutazioni del quadro. L'emogasanalisi capillare mostra acidosi metabolica (BE - 13 mmol/l) e severa ipoglicemia (16 mg/dl). Si mantiene pertanto la neonata in ipotermia passiva in attesa di eseguire valutazione elettroencefalografica e si posiziona catetere venoso ombelicale per eseguire correzioni dell'ipoglicemia e dell'acidosi. Si richiede RX torace e addome urgente con riscontro di mancata progressione di aria nelle anse intestinali e gastrectasia (**Figura 3**). Nel sospetto di versamento peritoneale si esegue ecografia addome, che evidenzia dilatazione delle anse digiuno ileali e formazione cistica di 40x38 mm con sospetto di cisti da duplicazione intestinale. La valutazione EEG non rileva anomalie maggiori dell'attività cerebrale, pertanto si procede a riscaldamento della piccola. Gli esami ematici documentano anemia (Hb 10,1 g/dl, Hct 29,0%), leucocitosi neutrofila e rialzo degli indici di flogosi (GB 25,61 mg/l/mmc, N. 70%, PCR 12,2 mg/dl) con discreta ipertransaminasemia (GOT 809 U/l). Si contatta quindi il chirurgo pediatra per valutazione urgente del quadro addominale e si richiede TC addome. La TC evidenzia anse di aspetto conglutinato in sede centro-addominale, con lume occupato da materiale fluido e presenza di aria unicamente nel lume duodenale; mal valutabili le pareti intestinali, che presentano scarso enhancement contrastografico parietale intestinale. Il chirurgo pone indicazione all'intervento chirurgico urgente: al tavolo operatorio si evidenzia voluminosa cisti da duplicazione intestinale del diametro di circa 4 cm sulla quale il piccolo

intestino si è involuto (**Figura 4**), senza evidenza di malrotazione intestinale. Si derota la matassa intestinale e si assiste a una modesta ripresa della vascolarizzazione. L'equipe chirurgica decide di asportare la cisti con il tratto digiunale di pertinenza e di confezionare due stomie. Il decorso post-operatorio avviene in TIN: dal punto di vista respiratorio la piccola presenta necessità di ventilazione meccanica invasiva per 4 giorni, non invasiva (BiPAP/CPAP) per un giorno; in seguito la bambina si mantiene in respiro spontaneo in aria ambiente. Dopo sei giorni di nutrizione parenterale esclusiva, si inizia nutrizione enterale con minime quantità di latte materno, poi sostituito con latte idrolisato per scarsa tolleranza. A circa due mesi di vita, durante la degenza nel Reparto di Chirurgia Pediatrica, si esegue intervento di ricanalizzazione con regolare decorso post-operatorio (intestino residuo, 35 cm di piccolo intestino + valvola ileo cecale + colon in toto). A tre mesi di vita tuttavia, compare un ulteriore quadro intestinale sub-occlusivo, che determina la necessità di ulteriore asportazione intestinale. Al termine dell'iter chirurgico la bambina presenta un intestino residuo di 30 cm, comprensivo di piccolo intestino con anastomosi ileo-colica, causa steno-atresia dell'anastomosi ileo-ileale. La degenza successiva si caratterizza per un progressivo tentativo di divezzamento dalla nutrizione parenterale e di passaggio a una nutrizione enterale frazionata. Per scarsa tolleranza alimentare e persistente incapacità di assicurare adeguato incremento ponderale, si decide infine di posizionare CVC tipo Broviac per proseguire nutrizione parenterale a lungo termine a domicilio. La bambina viene dimessa a circa dieci mesi di vita con diagnosi di sindrome dell'intestino corto post-chirurgico per volvolo congenito su duplicazione intestinale in assenza di malrotazione. Attualmente la piccola è in buone condizioni cliniche, con peso intorno al 5°-10° percentile per età; a domicilio si alimenta con dieta priva di scorie e prosegue nutrizione parenterale minima notturna. E' in terapia cronica con loperamide per ridurre la frequenza delle scariche alvine, che attualmente si assestano sulle sei-dieci scariche al giorno.

Discussione

Il riscontro di cisti addominale in epoca prenatale è un dato non infrequente nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza e nella maggior parte dei casi si associa a un buon outcome perinatale. Richiede tuttavia una adeguata sorveglianza pre-peri natale in quanto in alcuni casi può associarsi a importanti malformazioni gastro-intestinali [1].

In fase prenatale è spesso difficile fare una diagnosi precisa in merito alla natura della cisti. Fondamentalmente la diagnosi differenziale include: anomalie del tratto gastro-intestinale (cisti mesenteriche o omentali, cisti da duplicazione intestinale, cisti epatica o del coledoco, dilatazione delle anse intestinali secondaria a atresia o ostruzione) o anomalie del tratto genito-urinario (cisti ovariche, renali, dell'uraco, del surrene) [2]. Il volvolo intestinale è una condizione molto rara in assenza di malrotazione pre-esistente; la diagnosi non è sempre agevole, perché possono mancare all'imaging i segni classici di volvolo in epoca pre e perinatale. Segni classici in epoca prenatale includono: dilatazione delle anse intestinali che possono assumere aspetto a chicco di caffè all'ecografia (coffee bean sign), polidramnios, ascite, segni di anemia (aumento del picco di velocità di arteria cerebrale media) [3]. Il segno patognomonico classico in epoca postnatale è rappresentato dal Whirlpool sign (**Figura 5**), visibile al color ultrasound, dato dall'avvolgimento di mesentere e vena

mesenterica intorno alla arteria mesenterica superiore. Il colour ultrasound dovrebbe pertanto sempre essere eseguito in casi di sospetta ostruzione intestinale; il segno di Whirlpool è infatti patognomonico di volvolo intestinale e rappresenta un'indicazione immediata alla chirurgia senza necessità di ulteriori indagini [4].

Conclusioni

Le cisti addominali nel primo trimestre sono un riscontro frequente e sono associate nella maggior parte dei casi ad outcome perinatale favorevole. Raramente possono associarsi a malformazioni genito-urinarie o gastro-enteriche (tra cui anche cisti da duplicazione intestinale); per tale motivo è necessario uno stretto monitoraggio ecografico della lesione e di eventuali anomalie associate. Un quadro di distensione addominale associato a discromia cutanea, con o senza sintomatologia ostruttiva, deve sempre essere indagato in prima istanza con valutazione ecografica. La presenza di Whirlpool sign all'ecografia color-doppler è patognomonico per volvolo intestinale e, senza necessità di ulteriori indagini, rappresenta un'indicazione assoluta all'intervento chirurgico in urgenza.

Bibliografia

1. Sepulveda W, Dickens K., Casabuenas A. et al, Fetal abdominal cysts in the first trimester: prenatal detection and clinical significance, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 860–864
2. Khalil A., Cooke P.C., Mantovani E. et al., Outcome of first-trimester fetal abdominal cysts: cohort study and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 413–419
3. Kaba M, Oksuzoglu A, Kaba G Fetal midgut volvulus with a cystic appearance accompanying a sinus rhythm and an increased peak systo-

Figura 3. RX torace-addome in urgenza alla nascita che mostra mancata progressione di aria nelle anse intestinali e gastrectasia



lic velocity without anemia. Case reports in obstetrics and gynecology. Volume 2015, Article ID 354619

4. Artul S, Nijim Y, Abu Rhmah Y, et al. Whirlpool sign BMJ Case Rep 2014. doi:10.1136/bcr-2013-202834

Corrispondenza

autore: carolinabariola@hotmail.it

Quando il vomito persistente e l'ipoalbuminemia... vanno a braccetto!

Brocchi S.¹, Pini R.², Viola L.², Berardi MG.¹, Marsciani A.², Vergine G.², Iughetti L.¹

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. di Modena e Reggio Emilia
2. U.O. di Pediatria, Ospedale Infermi Rimini, AUSL della Romagna

Introduzione

La malattia di Menetrier (MD) pediatrica è una rara gastropatia ipertrofica acuta associata a ipoproteinemia [1]. Nota è la sua correlazione con l'infezione da CMV in un terzo dei casi pedia-

Figura 4. Nella parte superiore l'ansa digiunale con cisti da duplicazione e inferiormente le anse violacee segno di sofferenza vascolare

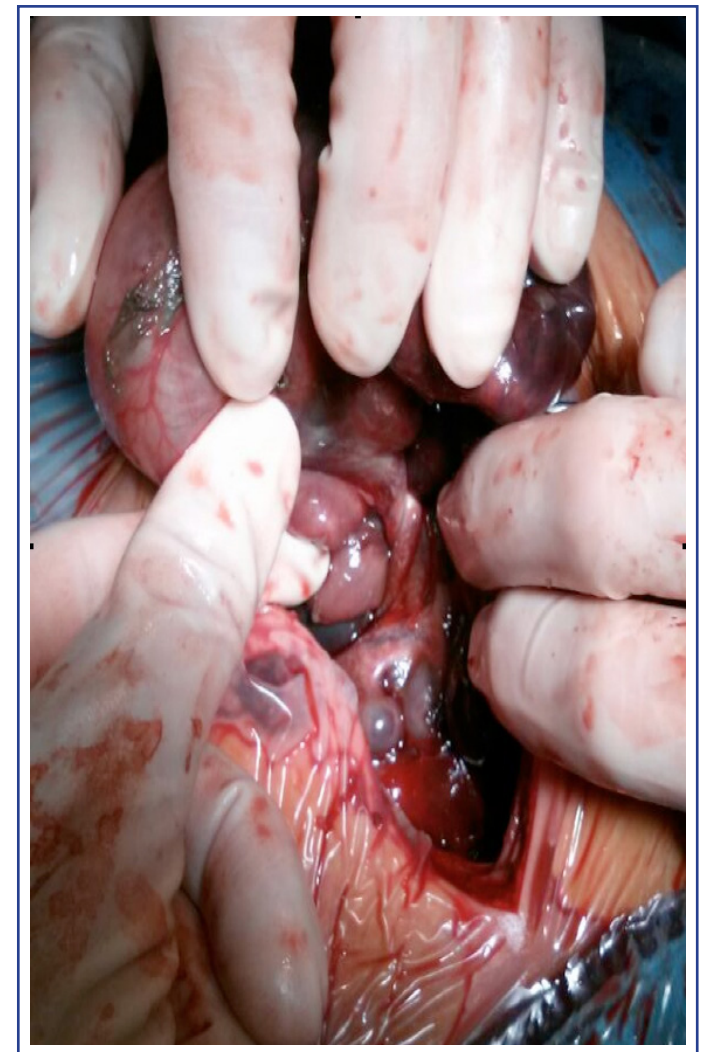
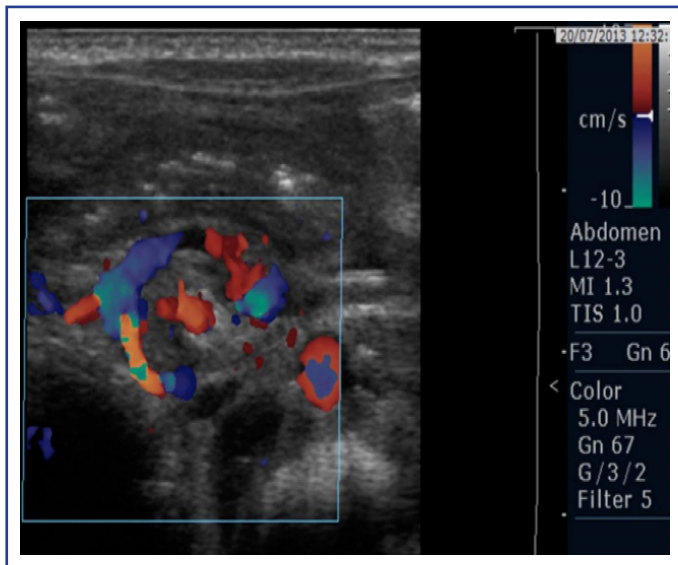


Figura 5. Ultrasound a livello duodenale mostano Paorta (freccia blu), vena mesenterica superiore (freccie bianche) che sta a sinistra dell'arteria mesenterica superiore (freccia rossa) (A). Ultrasound colour a livello duodenale mostrano il segno di whirlpool (B)



trici descritti in letteratura [2]. Più frequente nel maschio; età media alla diagnosi di 36+34 mesi. Il vomito ricorrente e gli edemi rappresentano la modalità tipica di presentazione (87% dei casi) [3]. Per la conferma diagnostica è necessaria l'EGDS con biopsia della mucosa gastrica. A differenza dei casi di MD dell'adulto, associati a notevole morbilità e mortalità, generalmente nel bambino il decorso clinico è autolimitante, con esclusiva necessità di terapia conservativa. Descriviamo qui di seguito un caso di MD in una bambina con infezione da CMV, diagnosticata tramite EGDS, gestita esclusivamente mediante terapia sintomatica, a risoluzione spontanea.

Caso Clinico

A., 13 mesi, giungeva in ambulatorio urgenze pediatriche per ripetuti episodi di vomito con striature ematiche e febbre. Riferiti una settimana prima episodio di flogosi febbrile delle prime vie aeree, trattato con Amoxicillina/clavulanato, e 3 settimane prima infezione mani-piedi-bocca, associata ad instabilità nella stazione eretta e nell'equilibrio. All'EO discrete condizioni generali, flogosi tonsillare, RT <2 sec. Agli esami ematici lieve leucocitosi e linfocitosi, indici di flogosi negativi. Stick urine negativo. Dimessa dal PS per risoluzione dell'emesi, dopo 2 giorni A. tornava alla nostra attenzione per persistenza di febbre e comparsa di alvo diarroico. All'EO disidratazione stimata intorno al 9% (calo ponderale di 1 kg in 15 giorni, refill capillare=3 sec). Agli esami ematici leucocitosi, linfocitosi, monocitosi, aumento della PCR (10 mg/L) e della creatinina sierica (0,35 mg/dl). Veniva pertanto ricoverata, impostando terapia reidratante ev. Nei primi due giorni di degenza ricomparsa di vomito senza tracce ematiche, persistenza di inappetenza e alvo diarroico (2-3 scariche/die di feci picee). Adenovirus e Rotavirus negativi sulle feci, coprocultura ed emocultura negativi. Agli esami ematici ridotti valori di IgA, IgG e sottoclassi IgG. Agli esami sierologici virali positività per infezione in atto da CMV, Adenovirus ed EBV, da verosimile reazione crociata. La positività dell'antigene precoce di CMV sulle urine confermava l'infezione acuta da CMV. In quarta giornata di ricovero 2 episodi di pallore ed astenia dopo as-

sunzione di latte, con progressivo esantema rosato agli arti e modesto edema al dorso di mani e piedi, associati ad ulteriore calo ponderale. All'EO bimba stabile, ma meno attiva e gioiosa; non apprezzabili segni di irritazione meningo-radicolare. PV nella norma. In relazione alla minor reattività e al dato anamnestico patologico recente dell'alterazione dell'equilibrio, si eseguivano esame del FOO, nella norma, visita NPI, che mostrava disturbo dell'equilibrio con retropulsione nella stazione eretta e nella marcia, ed EEG, documentante rallentamenti theta-delta nelle aree posteriori bilateralmente. Tale sintomatologia neurologica migliorava gradualmente in corso di ricovero fino a scomparire. Al sesto giorno di degenza si impostava terapia con Ceftriaxone ev per comparsa di febbricola. In ottava giornata peggioramento clinico, con comparsa di edema palpebrale ed aumento della succulenza al dorso di mani e piedi. Agli esami ematici riscontro di ipoalbuminemia (17 g/L), aumento della conta reticolocitaria (valore assoluto 268.80 x 1000/mmc -range 20.00-100.00). Funzionalità epatica nella norma (bilirubina: 0.15 mg/dl ed ALT: 15 U/L). SOF positivo su 3 campioni. L'esame urine era negativo per proteinuria. Si effettuava rachicentesi: lieve ipoproteinorachia senza cellularità all'esame chimico-fisico del liquor; negativi l'esame virologico e colturale del liquor. Alla luce del quadro clinico e dei dati laboratoristici, come cause di patologia protidodisperdente si escludevano nefropatia ed epatopatia e, vista la sintomatologia gastrointestinale, si prendeva in considerazione la gastropatia ipertrofica, o MD, pediatrica correlata ad infezione gastrica da CMV. Si eseguiva pertanto EGDS in sedazione, che mostrava corpo gastrico con intenso eritema ed edema della mucosa, appiattita e facilmente sanguinante (Figura 6). Alla biopsia in sede di corpo gastrico riscontro di infiltrato infiammatorio linfo-granulocitario, materiale fibrino-ematico-granulocitario ed inclusi eosinofili nelle cellule endoteliali ed istiocitarie, positivi all'indagine immunostochimica per CMV (Figura 7). Tale quadro deponeva per gastrite acuta emorragica da CMV. Come riportato in letteratura per i casi pediatrici di gastropatia protidodisperdente da CMV, si avviava terapia conservativa: idratazione ev, correzione dell'ipoprotidemia mediante somministrazione di albumina ev e terapia diuretica con Furosemide per gli edemi declivi. Si osservava progressivo miglioramento clinico con risoluzione degli edemi, normalizzazione di albumina e proteine totali sieriche e ripresa dell'appetito. A. veniva dimessa dal nostro reparto dopo 20 giorni di ricovero in buone condizioni generali e di idratazione, incremento ponderale e negativizzazione del sangue occulto fecale (SOF), con prescrizione a domicilio di PPI come terapia della gastrite acuta e programmazione di follow-up gastroenterologico e laboratoristico. La RMN encefalo eseguita due settimane dopo la dimissione, in merito alla transitoria sintomatologia neurologica, risultava negativa. A 3 mesi dalla prima EGDS si ripeteva controllo endoscopico con biopsia della mucosa gastrica, documentante risoluzione del quadro di gastrite acuta da CMV.

Discussione

Le infezioni da CMV nel bambino immunocompetente decorrono asintomatiche nella maggior parte dei casi. Se sintomatica, l'infezione si manifesta con quadro simil-mononucleosico (febbre elevata, cefalea, malessere, faringotonsillite essudativa, linfadenopatia laterocervicale, spleno o epatomegalia, talora esantema maculo-papuloso). Raramente l'infezione da CMV può complicarsi con polmonite interstiziale, ulcerazioni dell'apparato

digerente, retinite, meningoencefalite o encefalopatia, miocardite, trombocitopenia, anemia emolitica, alterazioni endocrine. Nella maggior parte dei casi tali complicanze si verificano in soggetti immunodepressi. La MD è una rara gastropatia ipertrofica caratterizzata istologicamente da ipertrofia delle pliche gastriche, iperplasia foveolare e mucosale, con atrofia ghiandolare fino alla perdita totale delle ghiandole ossintiche, prevalentemente a livello del fondo gastrico [1-2]. Caratteristica funzionale è l'ipersecrezione di gastrina e secretina [2]. L'età media alla diagnosi dei casi pediatrici è circa 36+34 mesi, con prevalenza nel maschio (M:F= 2.1:1) [3]. La gastropatia ipertrofica con ipoproteinemia o MD pediatrica è una rara condizione caratterizzata da epigastralgia, nausea, vomito, anoressia, perdita di peso, diarrea ed edema [1-2-3]. In un terzo dei casi l'eziologia della MD pediatrica è attribuibile all'infezione da CMV [2]. La presentazione clinica tipica (87% dei casi) è costituita da vomito ricorrente ed edemi declivi; ciascuno di questi 2 sintomi si osserva nel 50% dei casi. La diarrea è presente nel 33% dei casi [3]. Il segno clinico patognomnico è l'edema conseguente all'ipoalbuminemia, a sua volta secondaria alla perdita di proteine attraverso la mucosa gastrica danneggiata [1-2]; ciò permette di formulare l'ipotesi diagnostica di MD. Nel nostro caso gli edemi declivi, associati all'ipoalbuminemia severa (1.7 g/dl), ci hanno indirizzato dapprima verso un'epatopatia responsabile di ridotta produzione proteica o una nefropatia determinante un'aumentata escrezione proteica urinaria, ipotesi eziopatologiche escluse per la normalità della funzionalità renale ed epatica. Abbiamo quindi supposto un'enteropatia protidodisperdente come causa più probabile del quadro clinico-laboratoristico di A. La clinica e gli esami ematologici e fecali hanno permesso di escludere patologie infiammatorie gastrointestinali autoimmuni, quali celiachia, morbo di Crohn o RCU. L'ipotesi diagnostica della gastropatia ipertrofica con ipoproteinemia associata ad infezione da CMV è stata fortemente suggerita dalla clinica (vomito, anoressia con perdita di peso, edemi declivi e alvo diarroico), e dal dato laboratoristico di ipoalbuminemia severa, secondaria alla protidodispersione a livello gastrico. Altri due dati biumorali fondamentali presenti nel nostro caso sono la positività delle IgM per CMV e dell'antigene precoce di CMV urinario che confermano l'infezione in atto da CMV. Per la conferma diagnostica della MD da CMV è necessaria l'EGDS con biopsia della mucosa gastrica. Infatti un elemento fortemente suggestivo di MD pediatrica nel nostro caso è stato il quadro macroscopico all'EGDS che, sebbene non sia quello patognomnico della MD, costituito da ipertrofia ed iper-

Figura 6. EGDS in sede di corpo gastrico

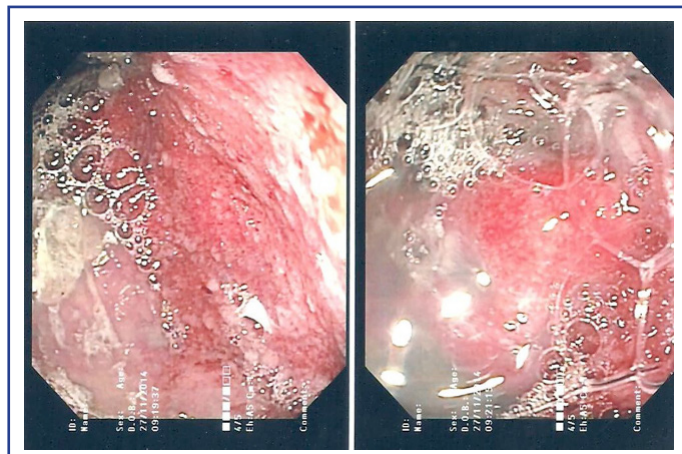
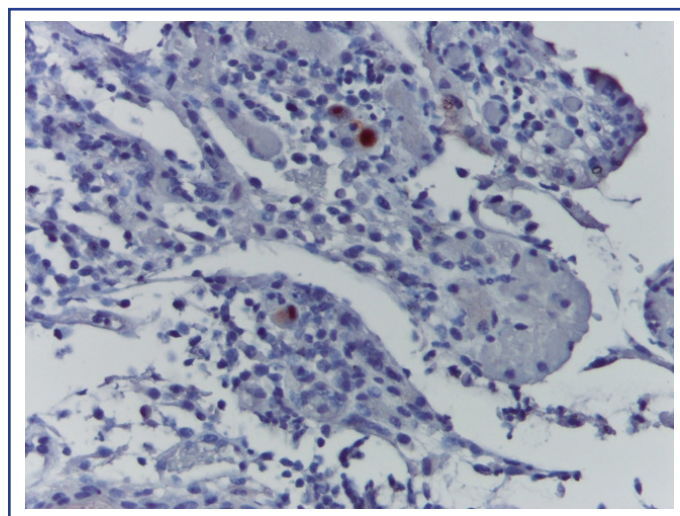


Figura 7. Biopsia in sede di corpo gastrico



plasia delle pliche gastriche, ha evidenziato a livello del fondo gastrico eritema e congestione della mucosa, appiattita e facilmente sanguinante, elementi comunque indicativi di gastropatia acuta severa. La conferma definitiva della diagnosi di gastropatia da CMV è stata posta grazie alla determinazione del virus mediante indagine immunohistochimica negli inclusi eosinofili delle cellule endoteliali ed istiocitarie presenti nell'infiltrato infiammatorio linfo-granulocitario su materiale biotico del corpo gastrico. A differenza dei casi di MD dell'adulto, il cui decorso clinico è lungo e complicato da notevoli morbilità e mortalità, per il potenziale rischio di trasformazione maligna e necessità di resezione chirurgica [2], in età pediatrica la MD solitamente ha un decorso benigno ed autolimitante [2-3-4], con durata media di malattia (dalla diagnosi fino alla risoluzione dei sintomi e normalizzazione dell'albumina sierica) di 3-4 settimane [3]. La MD pediatrica richiede solitamente terapia di supporto, basata esclusivamente su reidratazione ev, dieta ad alto contenuto proteico, reintegrazione di albumina ev e impiego di diuretici [2-3]. Talvolta può essere utile l'impiego di anticolinergici o antagonisti dei recettori H2 e PPI per ridurre l'ipersecrezione gastrica [2-3]. Da alcuni studi è emerso come nella gastropatia da CMV il Gancyclovir porti alla remissione del quadro clinico, inibendo la replicazione del CMV; tuttavia, per i suoi effetti collaterali importanti, il lento miglioramento clinico-laboratoristico e il quadro endoscopico invariato a circa 20 mesi dall'esordio, il Gancyclovir è riservato a casi severi secondari ad infezione attiva da CMV che richiedono somministrazione ripetuta di albumina ev. Per il suo impiego nei bambini occorrono ulteriori studi. Risultati promettenti nella MD sembrano derivare da studi in cui si è impiegato un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore per EGF (EGF-R) e da quelli in cui si è usato octreotide (analogo della somatostatina), in grado di ridurre l'espressione del numero dei recettori EGF-R.

Conclusioni

La MD pediatrica va sempre considerata nella diagnosi differenziale dei casi clinici caratterizzati da sintomatologia gastroenterica aspecifica persistente associata ad ipoproteinemia, in assenza di manifestazioni clinico-laboratoristiche tipiche: in tali casi possono essere necessarie indagini invasive come l'EGDS, per formulare precocemente la diagnosi ed impostare così un trattamento conservativo.

Bibliografia

1. Alfares FA., Raddaoui EM., El-Mouzan MI. et al. Menetrier's disease in a Saudi child, *Saudi Med J*, 2013 Nov;34(11):1192-1194.
2. Di Nardo G, Oliva S, Aloï M. et al. A pediatric non-protein losing Menetrier's disease successfully treated with octreotide long acting release. *World J Gastroenterol* 2012 June 7; 18(21): 2727-2729; ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online).
3. Megged O, Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood. *European Journal of Pediatrics* November 2008, Volume 167, Issue 11, pp 1217-1220.
4. Blackstone MM, Mittal MK. The edematous toddler: a case of pediatric Ménétrier disease. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Oct;24(10):682-4.

Corrispondenza

s.brocchi@alice.it

Perbacco che tosse!

Ruozi MB.¹, Quarta Colosso R.¹, Weiss A.¹, Magnani C.²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento materno- infantile, Univ.à di Parma
2. U.O. Neonatologia, AOU di Parma

Caso clinico

A. e L, due gemelli di due mesi, ex pretermine di 34 settimane di EG, venivano condotti presso il Pronto Soccorso di Piacenza per tosse, difficoltà respiratoria e calo dell'appetito da circa due giorni. I genitori riferivano nelle settimane precedenti contatti ravvicinati con numerosi parenti venuti in visita durante il periodo delle vacanze natalizie. In entrambi i lattanti si poneva diagnosi di bronchiolite: L. veniva rimandato al domicilio, A., invece, era ricoverata per il riscontro di dispnea e desaturazione. All'EGA arterioso della bambina si evidenziava un quadro di acidosi respiratoria (pH 7.28, pCO₂ 72.8 mmHg, pO₂ 62.8 mmHg) e gli esami ematici mettevano in evidenza una linfomonocitosi (WBC 19.980/uL con L 9.810/uL e M 2.080/uL) e un incremento degli indici di flogosi (PCR 59.1 mg/L). All'RX torace si riscontrava un addensamento parenchimale al campo polmonare superiore sinistro e un affastellamento della trama polmonare anche in sede parailare destra. Venivano pertanto intrapresi supporto ventilatorio con O₂ terapia ad alto flusso (8 L/min con FiO₂ al 30%), terapia antibiotica ad ampio spettro con Amoxicillina clavulanata e Claritromicina, terapia aerosolica con Salbutamolo e ipertonica al 3%, e infusione di soluzioni glucolettrolitiche bilanciate per via ev. Per il persistere della dispnea, il giorno successivo la bambina veniva trasferita presso la Neonatologia di Parma. All'ingresso in reparto A. era apiretica, mostrava colorito pallido-grigiastro e lieve diminuzione del tono e della reattività; all'auscultazione polmonare si riscontrava ridotta penetrazione d'aria su tutto l'ambito e soffio all'emitorace destro. La restante obiettività era nei limiti per età. I primi accertamenti confermavano il quadro di acidosi respiratoria (pH 7.125, pCO₂ 97.4 mmHg, pO₂ 63.7 mmHg) e di linfocitosi (WBC 48.270/uL con L 22.930/uL) con rialzo degli indici di flogosi (PCR 49.9 mg/L) e iposodiemia (Na 129 meq/L). L'approfondimento radio-

grafico riscontrava un addensamento parenchimale lobare superiore destro e aree consolidative anche in sede paramediastinica posteriore destra, al campo polmonare medio e superiore di sinistra. I primi accertamenti microbiologici escludevano infezioni batteriche e virali da VRS e H1N1 in atto e rilevavano presenza di Rhinovirus all'aspirato nasofaringeo. Inizialmente si proseguiva il supporto ventilatorio con O₂ ad alto flusso con FiO₂ 40% ed erano intraprese terapia antibiotica ad ampio spettro con Ampicillina e Gentamicina ev ed aerosolterapia con Salbutamolo, Beclometasone dipropionato e soluzione ipertonica al 3%. Era inoltre impostata idratazione con soluzione glucosata al 10% integrata con supplementazione di sodio (5 mEq/kg/die) per correggere l'iposodiemia. Per la difficoltà alla suzione, A. veniva alimentata mediante gavage con monitoraggio della diuresi per il riscontro di oliguria (1.57 ml/kg/h) e incremento ponderale (+330 gr in 4 giorni). Per il persistere della polidispnea, in seconda giornata di ricovero la lattante veniva posta in nCPAP in modalità bilevel con FiO₂ progressivamente aumentata fino al 40%. Le condizioni della bambina, tuttavia, continuavano rapidamente a peggiorare con comparsa di marcata iporeattività, dispnea ingravescente e accessi di tosse. Al peggioramento clinico si associava quello laboratoristico per l'aumento della linfocitosi e della PCR (WBC 77.100/uL con L 27.060/uL, Na 127 mEq/L, PCR: 70,5 mg/L), e strumentale, con riscontro radiografico di campi polmonari ipoespansi e più marcata componente atelettasica al lobo superiore destro. Nel sospetto di Pertosse, si associava quindi terapia antibiotica con Azitromicina per via ev al dosaggio di 10 mg/kg/die in monodose, e si eseguiva PCR su aspirato naso-faringeo, che evidenziava infezione da B. Pertussis. Nel corso della quarta giornata di degenza si assisteva ad un ulteriore peggioramento della dinamica respiratoria con desaturazione marcata (76%) dopo accessi di tosse parossistici e crisi di apnea con bradicardia. La bambina veniva quindi intubata e ventilata meccanicamente con PC-AC FiO₂ 0,60. Si disponeva inoltre il trasferimento c/o la Terapia intensiva pediatrica di Bologna per competenza, previa infusione di una dose di Ig vena. Con due giorni di ritardo rispetto alla gemella, anche le condizioni cliniche di A. cominciavano rapidamente a peggiorare, per cui il piccolo era condotto presso il Pronto Soccorso di Parma per dispnea e tosse associate a inappetenza. All'ingresso il lattante appariva iporeattivo, con cute pallida, tosse stizzosa e rientramenti sottocostali. All'auscultazione polmonare il murmure vescicolare era ipotrasmeso bilateralmente con crepitii diffusi. Non febbre, SatO₂ 90% in aa. Anche agli esami ematochimici di L. si riscontrava di leucocitosi (WBC 19.300/uL con L 8.220/uL,) con rialzo degli indici di flogosi (PCR: 23.2 mg/L) e iposodiemia (Na 130 mEq/L). Il quadro radiologico era sovrapponibile a quello della sorella, con coinvolgimento del lobo superiore destro, dove si evidenziava addensamento parenchimale atelettasico. Le indagini microbiologiche all'ingresso escludevano infezioni batteriche e virali da VRS e H1N1 in atto e rilevavano positività per Rhinovirus all'aspirato nasofaringeo. Nelle prime ore del ricovero veniva intrapreso supporto ventilatorio con O₂ ad alto flusso con FiO₂ al 40% e si impostava terapia antibiotica endovenosa ad ampio spettro con Ampicillina e Gentamicina ed Azitromicina (alla dose 10 mg/kg/die in monodose) ed aerosolterapia con Salbutamolo, Beclometasone dipropionato e soluzione ipertonica al 3%. Così come la gemella, anche L. necessitava di idratazione con soluzione glucosata al 10% integrata con supplementazione di sodio (7 mEq/kg/die) e di nutrizione per

gavage. Il monitoraggio della diuresi rilevava oliguria (1.5 ml/kg/h) e contestuale incremento ponderale (+ 120 gr in 2 giorni). In seconda giornata di ricovero si assisteva a repentino peggioramento delle condizioni cliniche di L., con dispnea ingravescente, rientramenti sottocostali e al giugulo, e accessi di tosse parossistici. All'EGA arterioso si evidenziava marcata acidosi respiratoria (con FiO₂ 40%: pH 7.272, pCO₂ 71.4 mmHg, pO₂ 98.8 mmHg). All'auscultazione polmonare si obiettivava un reperto di silenzio respiratorio con soffio anforico all'apice polmonare destro e rantoli crepitanti ai campi di sinistra. L. veniva pertanto intubato e ventilato con PC-AC previa sedazione con Fentanyl e Midazolam. Al peggioramento clinico si associava quello laboratoristico (WBC 41.110/uL), e strumentale, con comparsa di consolidazione parenchimale anche in sede paramediastinica superiore sinistra. La PCR su aspirato naso-faringeo era positiva per infezione da B.Pertussis. Così come la gemella, anche L. era trasferito per competenza presso la Terapia intensiva pediatrica di Bologna, previo posizionamento di PICC in vena succlavia sinistra ed esecuzione di ecocardiografia, che mostrava iniziale ipertensione polmonare con pressione polmonare sistolica di circa 50 mmHg. Ad oggi i gemelli sono ancora ricoverati presso la Terapia intensiva Pediatrica e la Cardiocirurgia di Bologna: A. è tuttora in assistenza ventilatoria con nCPAP ed ha necessitato di due interventi di exanguinotrasfusione, mentre L., a distanza di circa un mese dall'inizio della sintomatologia, necessita ancora di assistenza respiratoria mediante ECMO.

Discussione

La pertosse è un'infezione respiratoria causata da Bordetella Pertussis, un cocco bacillo GRAM- a trasmissione interumana e aerogena mediante le goccioline di Flugge. Componenti estremamente patogene del batterio sono la "Pertussis Toxin" (PT) e la "Cough toxin" [1]. La prima è responsabile della gravità della malattia e della mortalità in età pediatrica, per il meccanismo d'inattivazione delle proteine G e la marcata linfocitosi, la seconda, invece, causa la tosse parossistica e le apnee. Una volta superate le difese immunitarie dell'ospite, il batterio determina un danno locale a livello dell'albero bronchiale con congestione e infiltrazione della mucosa e parziale occlusione del lume bronchiale, meccanismo alla base della tosse parossistica. A livello sistemico, inoltre, la Bordetella determina marcata leucocitosi con linfocitosi (reperto evidenziato anche negli esami ematici nei nostri due pazienti) e può causare come complicanze ipoglicemia con iperinsulinemia, ipotensione con organ failure ed encefalopatia da ipossia per accessi di tosse parossistica. L'iponatriemia riscontrata in entrambi i gemelli è da attribuirsi all'effetto delle tossine batteriche che, alterando la membrana vascolare capillare, determinano un passaggio di liquidi e sodio nel terzo spazio, con conseguente attivazione del sistema RAAS e iperaldosteronemia [3]. Da qui derivano ritenzione di liquidi e incremento ponderale (presente anche nei nostri due piccoli pazienti). La presentazione classica della malattia, definita anche "tosse dei 100 giorni", si divide in fase catarrale, della durata di circa 1-2 settimane, dove la contagiosità è massima e la clinica solitamente aspecifica e sfumata, con tosse modesta e rinite sierosa in assenza di febbre. A questa fa seguito la fase parossistica, che si protrae per un periodo tra le 2 e le 8 settimane, e si manifesta con accessi di tosse parossistica seguiti da vomito, sudorazione profusa e fasi di apnea. Nella terza e ultima fase, quella della convalescenza, della durata di svariate settimane, si assiste a graduale riduzione

della frequenza, della severità e della durata degli accessi di tosse. La malattia è particolarmente grave nei neonati e durante il primo anno di vita, quando si assiste ad un'elevata incidenza di complicanze e ad un'elevata mortalità (0.2-3%) [2]. La malattia, in questa fascia d'età, ha spesso un decorso atipico e la tosse non è un reperto distintivo, ma più comunemente si può avere una presentazione caratterizzata da apnea, HTP severa, impossibilità all'alimentazione, iponatriemia ed edema [4]. Il quadro atipico della malattia nei primi mesi di vita, determina, spesso, un ritardo diagnostico, come evidenziato da uno studio condotto tra il 2011 e il 2013 dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale "Bambin Gesù" di Roma. Secondo l'ultimo rapporto epidemiologico pubblicato nel 2016 dall'European Centre for Disease Prevention and control, con dati relativi al 2014, nel nostro continente si ammalano di pertosse 50 bambini ogni 100.000 nel primo anno di età, dei quali l'83% è sotto ai 6 mesi. Nel 50% dei casi è la madre stessa a contagiare il neonato nelle prime settimane di vita. L'introduzione del vaccino antipertossico ha permesso, a partire dagli anni '70, di ridurre notevolmente l'incidenza della patologia, anche se, nell'ultimo decennio, si è assistito ad un incremento dei casi [1] legato da un lato a mutazioni genetiche di alcuni ceppi di Bordetella, dall'altro ad un'incompleta immunizzazione della popolazione [2]. La protezione immunitaria che segue la vaccinazione con vaccino acellulare, infatti, ha una durata media di circa 8 anni, a fronte di una immunizzazione di circa 15 anni dopo guarigione dall'infezione naturale [2]. Per tali motivi la malattia è in aumento in adolescenti e adulti che, avendo perso la loro protezione immunitaria, diventano inconsapevole fonte di contagio per neonati e lattanti che non hanno ancora completato il ciclo vaccinale [3]. Ad oggi è ancora in fase di discussione quale sia la più efficace strategia preventiva per proteggere dall'infezione le fasce a rischio (neonati non vaccinati e lattanti con vaccinazione incompleta): la prevenzione più efficace, già attuata in alcuni paesi come Stati Uniti, Israele, Nuova Zelanda e Regno Unito, sembra essere la vaccinazione delle donne gravide tra la 27 e le 36 settimane. Il passaggio anticorpale transplacentare, infatti, garantirebbe un'efficace protezione al neonato nelle prime settimane di vita, fino al momento in cui potrà lui stesso essere vaccinato [1].

Bibliografia

1. Cherry DJ. Pertussis in young infants throughout the world. *Clinical Infectious Disease Clin Infect Dis* (2016) 63 (suppl_4): S119-S122
2. Drutz JE. Diphtheria, tetanus and pertussis immunization in infants and children 0 through 6 years of age. *UpToDate* Dec 2016
3. Jansen CM. Edema as a new predominant symptom of Bordetella pertussis infection in a newborn. *Eur J Pediatr* 2009;168:1543-1545

Corrispondenza

cararuozzi@hotmail.it

MICI per Lupi

Poluzzi S.¹, Marrozzini L.¹, Bonvicini F.¹, Di Biase AR.², Iughetti L.^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Modena e Reggio Emilia

2. AO Policlinico di Modena, UO Pediatria, AOU Policlinico di Modena

Background

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune multisistemica, caratterizzata da infiammazione del tessuto connettivo e dei vasi, ad espressione variabile e a decorso cronico-recidivante. L'eziologia è tuttora sconosciuta ad eccezione delle forme farmaco-indotte. La sua incidenza è di 2-8 casi/anno/100.000. Il 15% dei casi esordisce in età pediatrica, generalmente durante l'adolescenza. La presentazione clinica è estremamente variabile, le manifestazioni più comuni sono altamente aspecifiche: febbre, artromialgie, perdita di peso, malessere generalizzato; la comparsa di segni specifici che orientano la diagnosi è di solito tardiva. L'interessamento renale si ha nel 40-50% dei pazienti ed è il principale fattore prognostico. La diagnosi si basa sul riscontro di quattro o più criteri diagnostici elaborati dall'American College of Rheumatology: rash malare, lupus discoidale, fotosensibilità, ulcere del cavo orale, artrite, sierositi, nefropatia, disturbi neurologici, alterazioni ematologiche, disturbi immunologici (anti-dsDNA, anti Sm e/o anti-fosfolipidi, presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA) [1-2]. La maggior parte dei pazienti pediatrici che presentano forme incomplete di LES, con meno di quattro criteri, tendono a soddisfarli pienamente negli anni successivi all'esordio. La terapia si basa principalmente su FANS, corticosteroidi, immunosoppressori e farmaci biologici.

Caso clinico

Un ragazzo di 13 anni, veniva trasferito presso il nostro reparto da un centro periferico per sospetta MICI, presentava febbre persistente non responsiva all'antibiototerapia, addominalgia, artromialgia, astenia e malessere generalizzato da quindici giorni associati a calo ponderale (4 Kg in due mesi). In anamnesi patologica remota dolori addominali ricorrenti da due anni, con riscontro gastroscopico di esofagite da reflusso ed erosione esofagea con biopsie negative per HP; per positività dell'Urea breath test per HP, era stata intrapresa terapia eradicante completa. L'alvo veniva riferito regolare, senza sangue o muco nelle feci. L'ecografia addome rilevava discinesia e rigidità dell'ultima ansa ileale, ipertrofia della sottomucosa appendicolare, ispessimento del mesentere in fossa iliaca destra, liquido libero e linfadenomegalie multiple. Gli esami ematochimici mostravano aumento della VES, lieve anemia, lieve linfopenia, ipertransaminasemia, aumento delle IgE totali, lieve diminuzione di C3 con C4 normale, positività di ANCA, ASCA ed ANA. Vista la completa negatività degli esami culturali e sierologici, veniva esclusa l'ipotesi infettiva. Striscio periferico, aspirato midollare e RMN addome risultavano negativi; la PET total body era aspecifica. Pur con quadro di retto-sigmoidite non suggestivo di MICI ed esame istologico aspecifico, in considerazione del quadro clinico e della forte positività di ANCA ed ASCA, veniva comunque intrapresa la terapia per MICI (mesalazina, ciprofloxacina e metronidazolo) con successivo miglioramento dell'addominalgia. Durante la degenza comparivano inoltre rash malare, gengivite e odinofagia e persistevano artromialgie e astenia. Essendo presenti quattro

criteri suggestivi di LES, veniva posta diagnosi e iniziata terapia corticosteroidica con metilprednisolone. Contestualmente al rash malare, il nostro paziente presentava insufficienza renale acuta (creatinina 2,68 mg/dl, urea 63 mg) e acidosi metabolica. Veniva eseguita biopsia renale che confermava il quadro di nefrite lupica di classe IIA.

Discussione e conclusioni

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune multisistemica, caratterizzata da infiammazione del tessuto connettivo e dei vasi, ad espressione variabile e a decorso cronico-recidivante. L'eziologia è tuttora sconosciuta ad eccezione delle forme farmaco-indotte. La sua incidenza è di 2-8 casi/anno/100.000. Il 15% dei casi esordisce in età pediatrica, generalmente durante l'adolescenza. La presentazione clinica è estremamente variabile, le manifestazioni più comuni sono altamente aspecifiche: febbre, artromialgie, perdita di peso, malessere generalizzato; la comparsa di segni specifici che orientano la diagnosi è di solito tardiva. L'interessamento renale si ha nel 40-50% dei pazienti ed è il principale fattore prognostico. La diagnosi si basa sul riscontro di quattro o più criteri diagnostici elaborati dall'American College of Rheumatology: rash malare, lupus discoidale, fotosensibilità, ulcere del cavo orale, artrite, sierositi, nefropatia, disturbi neurologici, alterazioni ematologiche, disturbi immunologici (anti-dsDNA, anti Sm e/o anti-fosfolipidi, presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA) [1-2]. La maggior parte dei pazienti pediatrici che presentano forme incomplete di LES, con meno di quattro criteri, tendono a soddisfarli pienamente negli anni successivi all'esordio. La terapia si basa principalmente su FANS, corticosteroidi, immunosoppressori e farmaci biologici. Più frequentemente l'esordio del LES pediatrico è caratterizzato da artralgie, rash malare, febbre e malessere. Le manifestazioni atipiche, quali, ad esempio, dolore addominale, portano spesso ad un ritardo diagnostico [3-4]. I sintomi dell'enterite lupica (dolore addominale, diarrea e rettorragia) si sovrappongono alla sintomatologia classica delle MICI. Inoltre, è descritto in letteratura che i pazienti affetti da LES presentano una maggiore prevalenza di morbo di Crohn rispetto alla popolazione generale, rendendo difficile la diagnosi differenziale tra le due patologie. Nel caso del nostro paziente l'esordio caratterizzato da dolori addominali ricorrenti era verosimilmente giustificato dalla primitiva localizzazione addominale della malattia. L'enterite lupica può portare anche a gravi complicanze quali la perforazione intestinale, l'infarto intestinale e quadri di occlusione; la diagnosi precoce è indispensabile per un corretto trattamento. Pertanto, in presenza di sintomi come febbre persistente, calo ponderale e dolori addominali ricorrenti, deve essere eseguito uno studio dell'autoimmunità considerando in diagnosi differenziale anche il LES, soprattutto in presenza di sintomi MICI-like.

Bibliografia

1. M1. Tan E, Cohens AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:1271-1277
2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2012 Aug;64(8):2677-86
3. O Richer, T Ulinski, I Lemelle, B Ranchin, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:174-178
4. Iqbal et al., Diversity in presenting manifestations of systemic lupus

erythematosus in children. *J Pediatr* 1999;135:500-5

Corrispondenza

silvia.poluzzi@hotmail.it

Ittero: non sottovalutiamolo e... monitoriamolo

Giacometti A.¹, Varini M.¹, Magnani C.²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, AOU di Parma

2. U.O. Neonatologia, AOU di Parma

Caso clinico

A.I. nato a 39 settimane di età gestazionale da genitori italiani non consanguinei da parto spontaneo dopo gravidanza normodecorsa; durante il parto eseguita profilassi antibiotica completa per rottura prolungata delle membrane. Infettivologia materna non significativa. Apgar 9 al primo minuto. Non incompatibilità materno-fetale. PN 3.050 gr. Il piccolo è stato dimesso a quarantotto ore di vita, secondo il percorso della dimissione appropriata, con latte materno a richiesta. PD 2.820 gr. Il neonato è tornato alla nostra attenzione in undicesima giornata di vita, inviato dal Curante, per colorito itterico, lieve letargia e scarso accrescimento ponderale (+120 gr dalla dimissione). Non venivano riferite urine ipercromiche né feci ipo-acoliche. Non episodi infettivi intercorrenti. All'ingresso A. presentava aspetto da neonato a termine, colorito itterico con tessuto sottocutaneo scarsamente rappresentato, obiettività cardiopolmonare nella norma, polsi periferici normosfigmici, addome meteorico ma trattabile, non organomegalia. Tono reattività e riflessi adeguati, fontanella anteriore normotesa. Agli esami ematochimici si evidenziava una bilirubina totale di 27.4 mg/dl (bilirubina diretta 2.2 mg/dl), senza segni di emolisi. I parametri emocromocitometrici, gli indici di funzionalità epatorenale, di flogosi ed emogasanalisi risultavano nella norma. Veniva subito intrapresa fototerapia panirradiante, infusione endovenosa di soluzioni glucoelettrolitiche bilanciate e integrazione con latte di formula. Per la persistenza di elevati valori di bilirubina, al fine di ridurre il rischio di kernicterus, si decideva di associare albumina ev, ripetuta dopo 24 ore. Gli accertamenti strumentali e laboratoristici (ecografia addome, ecografia transfontanellare, ecocardiografia, esami infettivologici, screening uditivo) non evidenziavano alterazioni significative. In seconda giornata di ricovero, nel sospetto di sindrome di Crigler Najjar, venivano somministrate due dosi di fenobarbitale con progressivo calo dei valori bilirubinemici. In quinta giornata è stato quindi possibile sospendere la fototerapia (bilirubina totale pari a 12.3 mg/dl). Durante il ricovero il neonato si è sempre mantenuto asintomatico, e si è assistito al progressivo incremento ponderale. L'analisi genetica ha mostrato la presenza dell'allele A(TA)7TAA nella regione TATAbox del gene UGT1A1 e la variante patogenetica c.1433C>A nell'esone 5 del gene UGT1A1, entrambe in eterozigosi. Comunicato l'esito ai genitori, questi ultimi si sono tuttavia rifiutati di sottoporsi ad approfondimento genetico per la valutazione della segregazione allelica e l'esatta definizione del genotipo del probando (valori materni di bilirubina indiretta pari a 1.8 mg/dl).

Discussione

Tra i disordini ereditari della coniugazione della bilirubina troviamo la Sindrome di Gilbert e le Sindromi di Crigler Najjar

(SCN) 1 e 2. Tali patologie sono causate da mutazioni del gene UGT1A1 codificante l'enzima UDP-glucuroniltransferasi1A1, responsabile della coniugazione della bilirubina con acido glucuronico. L'analisi del gene UGT1A1 ha permesso di identificare diverse mutazioni responsabili delle Sindromi di Crigler Najjar tipo 1 (SCN1) e 2 (SCN2). Tali mutazioni, ereditate in omozigosi o eterozigosi composta, possono abolire completamente l'attività enzimatica del gene UGT1A1 (mutazioni non-senso o di stop) come si verifica nella CN 1, oppure indurre la sintesi di un enzima disfunzionale (mutazioni missenso nella CN2) [1]. La SCN1 consiste in un ittero congenito, non emolitico, di grado severo, in assenza di disfunzioni epatiche o anomalie del sistema biliare. I valori di bilirubina, tutta indiretta, sono compresi in un intervallo tra 15 e 50 mg/dl. L'accumulo di tale sostanza in organi e tessuti, tra cui quello cerebrale, è responsabile del Kernicterus e pertanto dello sviluppo di gravi e progressivi sintomi neurologici. La trasmissione di tale malattia è di tipo autosomico recessivo e l'unico trattamento è rappresentato dal trapianto di fegato ortotopico, nell'attesa del quale si provvede a sottoporre i pazienti a cicli di fototerapia, trasfusioni e plasmaferesi. Nella SCN2 i valori di bilirubina si attestano tra i 10 e i 20 mg/dl; i danni a carico del SNC sono rari e la maggior parte dei pazienti sopravvive all'età adulta senza problemi. Diversamente da quanto accade per i pazienti affetti da SCN1, la somministrazione di fenobarbitale induce l'attività enzimatica di UGT1A1, riducendo i valori di bilirubina. In condizioni di normalità, il promotore del gene UGT1A1 contiene un elemento TATAA con 6 ripetizioni di TA (A(TA)6TAA). La variante polimorfica contenente una ripetizione TA in più (A(TA)7TAA), si associa ad una ridotta attività trascrizionale con conseguente ridotta attività enzimatica di glucuronidazione. I pazienti che presentano in omozigosi questa variante del promotore sono affetti da Sindrome di Gilbert (9% della popolazione generale), caratterizzata da lieve iperbilirubinemia (inferiore a 3 mg/dl), in assenza di bilirubinuria o segni di emolisi e malattie epatiche [2]. Condizioni patologiche associate o eventi stressanti possono tuttavia incrementare i livelli sierici di bilirubina, che comunque si mantiene sempre sotto il valore di 6 mg/dl.

Conclusioni

Questo caso clinico ci invita a riflettere sull'importanza di considerare le cause genetiche nel percorso diagnostico dell'ittero neonatale, soprattutto in presenza di un'anamnesi familiare significativa. Tali condizioni, possono sommarsi ad altri fattori di rischio per ittero (allattamento materno, disidratazione, cause infettive o metaboliche, malattie emolitiche), determinando un incremento progressivo dei valori di bilirubina, con rischio di danni neurologici in caso di mancata diagnosi e trattamento tempestivo.

Bibliografia

1. Servedio V., d'Apolito M., Maiorano N., et al. Spectrum of UGT1A1 mutations in Crigler-Najjar (CN) syndrome patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2005; 25(3):325.
2. Andolfo I., Iolascon A. Basi molecolari dell'iperbilirubinemia congenita: sindrome di Gilbert e di Crigler-Najjar. *Prospettive in pediatria*, 2013; 170: 104-109

Corrispondenza

ali.giacometti@libero.it