

Le comunicazioni orali presentate dai giovani dottori al meeting Parmapediatria 2022

Diagnosi, trattamento e follow-up di un caso di Malattia di Wolman

Giulia Messina*, Federico Baronio**, Susanna Esposito*

*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma, UOC Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

**Unità di Pediatria, Università degli Studi di Bologna

Caso clinico

L. si presentava a 6 mesi per insufficienza respiratoria e sepsi, associate a severa epatosplenomegalia, con un quadro clinico e laboratoristico compatibile con la diagnosi di linfocitocitosi emofagocitica (HLH). Veniva impostato trattamento con ventilazione meccanica, immunoglobuline, steroidi e ciclosporina. Dopo 21 giorni L. veniva svezzato dalla ventilazione, ma le condizioni peggioravano nuovamente, per cui veniva somministrato tocilizumab off-label a seguito del riscontro di valori elevati di interleuchina 6. Iniziava il work-up diagnostico differenziale, che escludeva le immunodeficienze primitive (normali test immunologici anche funzionali), la malattia di Niemann-Pick tipo A e la malattia di Gaucher (normale attività enzimatica di sfingomielinasi e beta-glucocerebrosidasi). Veniva esclusa la leucemia mielomonocitica giovanile tramite test di ipersensibilità al GM-CSF. Veniva, quindi, eseguito esame istologico su biopsia epatica, che mostrava accumulo di lipidi non complessi associati a cristalli di colesterolo. La radiografia dell'addome riscontrava calcificazioni surrenaliche, ponendo finalmente il sospetto di malattia di Wolman, una malattia metabolica multisistemica causata dal deficit di lipasi acida lisosomiale secondario a una mutazione biallelica nel gene LIPA. Tale condizione è caratterizzata da epatosplenomegalia, calcificazioni surrenaliche, dislipidemia, livelli modicamente elevati di ossisteroli plasmatici. Molto raramente si associa anche a linfocitocitosi emofagocitica. La diagnosi veniva confermata dalla severa riduzione dell'attività enzimatica della lipasi acida lisosomiale nei linfociti e dalla mutazione biallelica del gene LIPA. Il livello di ossisteroli plasmatici (C-triolo e 7-chetocolesterolo) risultava elevato. Veniva avviato il trattamento enzimatico sostitutivo con sebelipasi-alfa, senza evidenza di effetti collaterali. A 12 mesi di vita L. mostrava un miglioramento clinico e laboratoristico. Nei mesi successivi veniva frequentemente ospedalizzato a causa di batteriemie a partenza dal catetere venoso centrale. La situazione familiare diventava gravosa, tanto che i genitori chiedevano di rimuovere il catetere interrompendo il trattamento sostitutivo. Veniva offerta la sola terapia di supporto, il piccolo moriva a 17 mesi di vita in corso di sepsi intercorrente.

Conclusioni

Il caso insegna che la malattia di Wolman, insieme alle altre patologie metaboliche, va considerata quando si visita un neo-

nato con splenomegalia grave. È importante indagare eventuali calcificazioni surrenaliche e includere nel work-up diagnostico la valutazione degli ossisteroli plasmatici. La nostra esperienza mostra un'efficacia promettente della terapia con sebelipasi-alfa; d'altro canto, l'estrema complessità di gestione e le patologie intercorrenti possono peggiorare l'outcome.

Bibliografia

- Rabah F, Al-Hashmi N, Beshlawi I. Wolman's disease with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Sep;31(6):576-578.
- Taurisano R, Maiorana A, De Benedetti F, et al. Wolman disease associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: attempts for an explanation. *Eur J Pediatr*. 2014 Oct;173(10):1391-1394.
- Boenzi S, Deodato F, Taurisano R, et al. Evaluation of plasma cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol and 7-ketocholesterol in inherited disorders related to cholesterol metabolism. *J Lipid Res*. 2016 Mar;57(3):361-367.

messina.giulia@gmail.com

Quando sospettare e come diagnosticare una sottostante immunodeficienza primitiva a esordio precoce in pazienti con suscettibilità a infezioni micobatteriche, fungine, piogeniche e virali

Mattia Moratti*, Francesca Conti**, Andrea Pession**

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

**Unità di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono disordini congeniti che si esprimono con un ampio spettro di potenziali fenotipi (suscettibilità alle infezioni, immunodisregolazione di carattere atopico, autoimmunità e autoinfiammatorio, malattie linfoproliferative, suscettibilità a neoplasie maligne), un tempo ritenuti tra loro indipendenti o mutualmente esclusivi, ma in realtà saldamente interconnessi, come dimostrato dalla sempre maggiore identificazione di pathways molecolari implicati nel mantenimento dell'omeostasi del sistema immunitario in termini di una risposta immunitaria antinfettiva efficace, ma nel contempo auto-limitante, che non presti il fianco all'emergenza di fenomeni di immunodisregolazione [1-3].

Obiettivi

Questo progetto intende offrire ai clinici parametri utili a sollevare il sospetto di una specifica suscettibilità alle infezioni, a selezionare pazienti prone alle infezioni meritevoli di indagini mirate all'identificazione di sottostanti IDP e ad applicare algoritmi appropriati per la diagnosi di IDP, sistematizzati per la prima volta in letteratura per ogni categoria di patogeni infettivi (micobatteri, funghi, piogeni e virus).

Metodi

Il progetto è frutto dell'analisi critica delle più recenti revisioni sistematiche, serie di casi e case report inerenti la diagnosi di IDP in pazienti con suscettibilità alle infezioni.

Risultati

Un'ottimizzazione nella diagnosi delle IDP può essere raggiunta tramite la definizione di precisi criteri di suscettibilità infettiva nei confronti di ogni classe di patogeni e la successiva identificazione in pazienti prone alle infezioni di caratteristiche cliniche suggestive di sottostanti IDP, e perciò meritevoli di indagini mirate a esse correlate, definite attraverso l'implementazione di un algoritmo diagnostico a 3 livelli, strutturato in analisi di primo e secondo livello, comuni a tutti i tipi di suscettibilità infettiva, e analisi di ter-

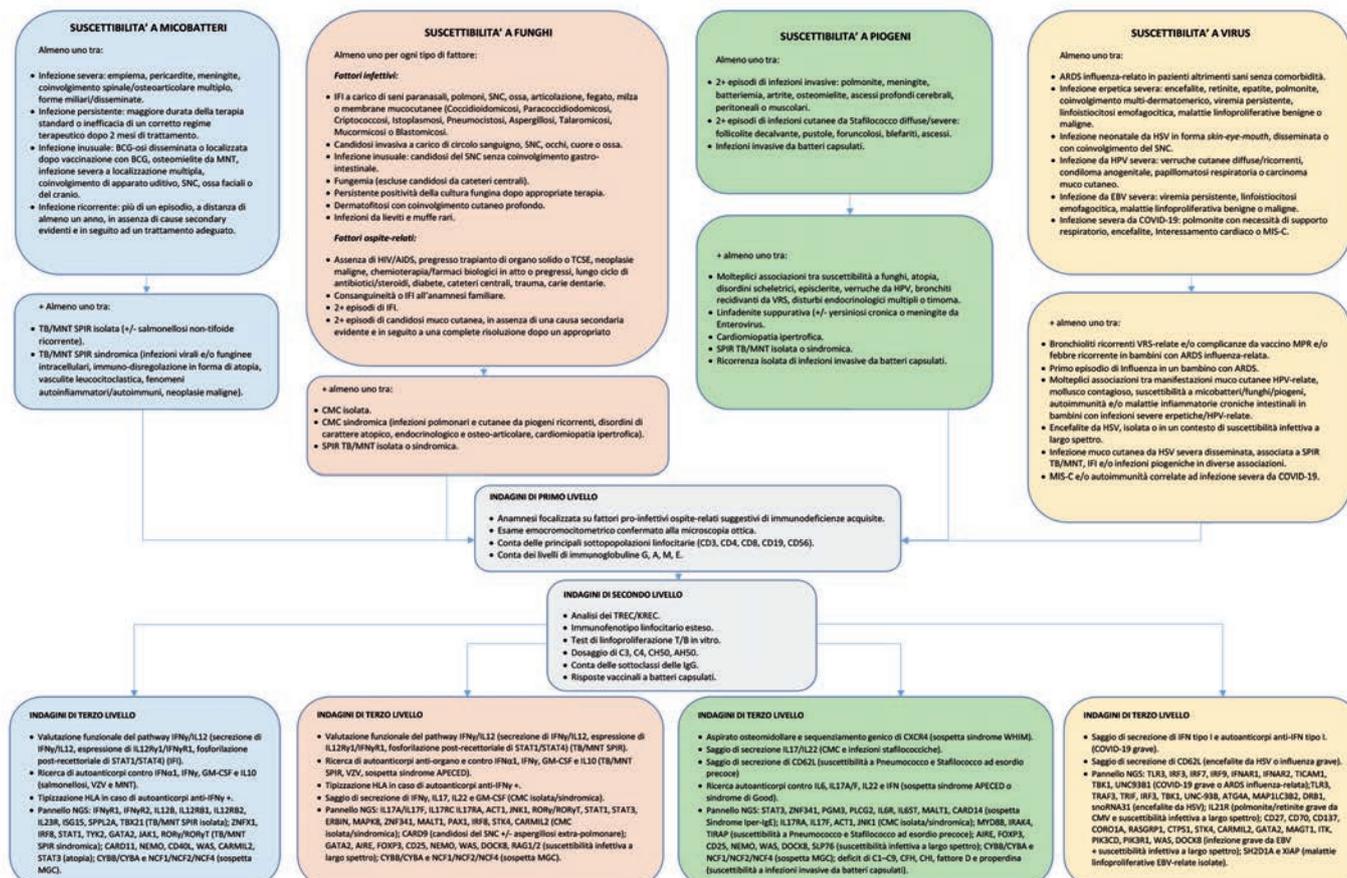


Figura 1. Algoritmo diagnostico per la diagnosi di immunodeficienze primitive in pazienti pediatrici con suscettibilità a micobatteri, funghi, piogeni e virus.

zo livello, tarate su una specifica categoria di suscettibilità infettiva, in accordo con una valutazione multidisciplinare condotta da immunologi e genetisti [Figura 1] [1-4]. Indagini di primo livello (anamnesi focalizzata su fattori pro-infettivi ospite-relati suggestivi di immunodeficienze acquisite, esame emocromocitometrico confermato alla microscopia ottica, conta delle principali sottopopolazioni linfocitarie CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, livelli di immunoglobuline G-A-M-E e di secondo livello (analisi dei TREC/KREC, immunofenotipo linfocitario esteso, test di linfoproliferazione T/B in vitro, dosaggio C3, C4, CH50 e AH50, livelli delle sottoclassi di IgG, risposte vaccinali contro batteri capsulati) sono utili all'esclusione di IDP classiche e alla scelta di indagini di terzo livello finalizzate alla diagnosi di IDP innate, tra cui valutazioni funzionali dei pathways molecolari dell'IFN γ /IL12, TLR3/IFN α / β / λ e IL6/IL10/IL17/IL22, con relativa ricerca di autoanticorpi responsabili del loro alterato funzionamento e applicazione di piattaforme di Next Generation Sequencing per il sequenziamento di pannelli di geni IDP-relati noti e candidati [Figura 1] [1-4].

Conclusioni

Una diagnosi precoce di IDP a esordio neonatale potrebbe tradursi in una pronta gestione del disordine modellata sullo spettro specifico di manifestazioni espresse dai pazienti, riducendo il carico delle comorbidità relative all'immunodisregolazione insieme alle complicanze funzionali severe e/o permanenti o peggio alle morti conseguenti a infezioni croniche/ricorrenti.

Bibliografia

1. Sogkas G, Atschekzei F, Adriawan IR, et al. Cellular and molecular mechanisms breaking immune tolerance in inborn errors of immunity. Cell Mol Immunol. 2021 May;18(5):1122-1140.

2. Casanova JL, Abel L. Lethal Infectious Diseases as Inborn Errors of Immunity: Toward a Synthesis of the Germ and Genetic Theories. Annu Rev Pathol. 2021 Jan 24;16:23-50.
 3. Alonso-Bello CD, Elva S, Témix-Delfin MD et al. Phenocopies: Mimics of Inborn Errors of Immunity. Open Access Libr J. 2020;7:1-22.
 4. Grumach AS, Goudouris ES. Inborn Errors of Immunity: how to diagnose them? J J Pediatr (Rio J). Mar-Apr 2021;97 Suppl 1:S84-S90.

mattia.moratti@studio.unibo.it

L'immunoterapia orale precoce per l'allergia al latte vaccino IgE-mediata: uno studio di follow-up conferma questo approccio come sicuro nonché soddisfacente per i genitori

Laura Levantino

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste

L'immunoterapia orale precoce nel primo anno di vita può essere un trattamento efficace e sicuro per i lattanti con allergia IgE-mediata al latte vaccino. D'altra parte, una volta completato il protocollo, non è chiaro se i bambini raggiungano la tolleranza ovvero rimangano desensibilizzati. Secondo le linee guida correnti ciò viene determinato attraverso un periodo di completo e sostenuto evitamento dell'allergene alimentare, seguito da una sua riesposizione mediante un test di provocazione orale in ospedale. Tuttavia, questo approccio può risultare complicato per le famiglie, richiedendo tempo e provocando ansia, considerata anche l'ampia diffusione del latte vaccino nella cucina occidentale.

Obiettivi

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza a lungo termine dell'immunoterapia orale precoce per l'allergia al latte vaccino in bambini passati in dieta libera, senza aver

Tabella 1. Dettagli di pazienti e outcome dello studio del baseline e dello studio di follow-up.

	Coorte in studio al baseline [4]	Coorte in studio al follow-up (durata mediana, mesi: 39, IQR 32-47)
Numero di pazienti	73	62
Pazienti maschi, numero (%)	50 (68)	42 (68)
Età mediana, anni (IQR)	0,6 (0,2-0,9)	4 (2,8-4,7)
OIT precoce, numero (%)		
Completata con successo	66 (90)	56 (90)
Sospesa per reazioni persistenti	2 (3)	1 (2)
Non avviata per ineleggibilità	5 (7)	5 (8)
Tipo di dieta, numero (%)		
Libera	66 (90)	59 (95)
di cui completata OIT precoce	59	56
sospesa OIT precoce	2	1
non iniziata OIT precoce	5	2
Di esclusione per LV	7 (10)	3 (5)
di cui completata OIT precoce	0	0
sospesa OIT precoce	2	0
non avviata OIT precoce	5	3
Presenza di dermatite atopica, numero (%)	42 (58)	23 (37)
Storia di altre allergie, numero (%)	0 (0)	16 (25)

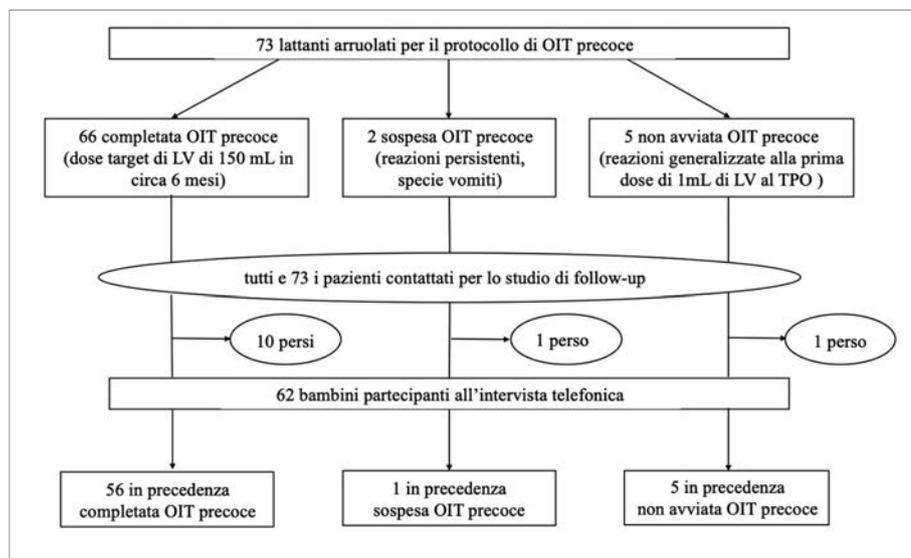


Figura 1. In un precedente studio longitudinale non controllato, 73 lattanti erano stati arruolati per testare la fattibilità di un protocollo di immunoterapia orale (OIT) precoce per il trattamento dell'allergia IgE-mediata al latte vaccino. Tra loro: 66 avevano completato il protocollo di OIT precoce; 2 avevano dovuto sospendere il protocollo di OIT precoce; 5 non avevano potuto iniziare il protocollo di OIT precoce. Quattro anni dopo l'avvio del protocollo, la stessa coorte di pazienti è stata contattata per il presente studio di follow-up. Un totale di 62 bambini della coorte storica ha partecipato all'intervista telefonica.

preventivamente testato il raggiungimento della tolleranza alla fine del protocollo di desensibilizzazione orale precoce.

Metodi

È stata condotta un'analisi descrittiva del follow-up clinico di una coorte di 73 bambini che, in seguito alla diagnosi di allergia IgE-mediata al latte vaccino, erano stati sottoposti - presso il Dipartimento di Allergia e Asma dell'Istituto Materno-Infantile Burlo Garofolo di Trieste tra marzo 2015 e giugno 2017 - a un protocollo di immunoterapia orale nel primo anno di vita, la cui fattibilità era stata verificata nella stessa casistica da un precedente studio. Nello specifico, nel presente studio vengono riportati i risultati di un'intervista telefonica alle famiglie dei pazienti, attraverso un questionario che indagava l'attuale consumo di latte e derivati nonché il concomitante sviluppo di altre condizioni atopiche da parte dei bambini.

Risultati

A distanza di circa quattro anni dall'avvio del protocollo di immunoterapia orale precoce 62/73 pazienti (e cioè l'85% della coorte storica) hanno partecipato all'indagine di follow-up. Tra essi, tutti e 56 i pazienti che avevano in precedenza completato con successo il protocollo riportavano un consumo libero di latte vaccino. Il 93% (52/56) di questi bambini non aveva più sperimentato reazioni allergiche, mentre il rimanente 7% (4/56) ha riportato solo reazioni lievi e transitorie fino a un periodo di 6 mesi dalla fine del protocollo. Riguardo all'evoluzione della marcia atopica: il 37% dei pazienti presentava ancora dermatite atopica (contro il 58% al baseline), mentre il 25% dei bambini

aveva sviluppato nel tempo altre allergie ad alimenti e/o a inalanti (assenti al baseline).

Conclusioni

Questo studio ha confermato la sicurezza a lungo termine dell'immunoterapia orale precoce per l'allergia IgE-mediata al latte vaccino, dimostrando che non è necessario verificare il raggiungimento della tolleranza orale attraverso un periodo di sospensione nell'assunzione dell'alimento allergizzante, con conseguente gestione più semplice per le famiglie. Tra i limiti dello studio vi sono la mancanza di un gruppo di controllo e il mancato dosaggio finale delle IgE e IgG4 specifiche; invece, tra i punti di forza vi sono la significatività del numero di pazienti e la lunga durata del follow-up clinico. Esso potrebbe rappresentare un punto di partenza per realizzare ulteriori studi in merito.

Bibliografia

1. Reche M, Valbuena T, Fiandor A, et al. Early induction of oral tolerance protocol (OTI) in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;AB24.
2. Lee JH, Kim WS, Kim H, Hahn YS. Increased cow's milk protein-specific IgG4 levels after oral desensitization in 7- to 12-month-old infants. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Dec;111(6):523-528.
3. Berti I, Badina L, Cozzi G, et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Aug;30(5):572-574.
4. Boné Calvo J, Cavero-Adell M, Guallar-Abadía I, et al. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *Eur J Pediatr.* 2021 Jan;180(1):291-294.
5. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):799-815.
6. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy.* 2005 Oct;60(10):1320-1322.

7. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010 Apr;3(4):57-161.
8. Clark AT, Ewan PW. Food allergy in childhood. *Arch Dis Child.* 2004 Feb;89(2):197.
9. Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jan;147(1):224-232.e8.
10. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):803-813.
11. Perkin MK, Logan K, Marrs T, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 May;137(5):1477-1486.e8.

laura.levantino88@libero.it

Linfoadenopatia: quando non la sai pensa alla ROSAI...

Davide Scarponi*, Paola Caccamo*, Carolina Bondi*, Andrea D'Agosto*, Laura Facchini*, Chiara Zavaglio*, Federica Montanari**, Barbara Predieri***, Lorenzo Iughetti***

* Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

** UOC di Pediatria, Dipartimento Integrato Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

***UOC di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Nella diagnosi differenziale delle adenopatie cervicali, escluse infezioni (80%) e patologie oncologiche (1%) [1], esistono altre entità quali le istiocitosi a cellule di Langherans, le linfoistocitosi emofagocitiche, la malattia di Castleman, la sarcoidosi, la malattia di Kimura e la RDD.

XY, 21 mesi, giunge in PS pediatrico per linfoadenomegalia latero-cervicale bilaterale indolente da 10 giorni, con progressivo incremento volumetrico in assenza di febbre. In precedenza aveva eseguito esami ematici (lieve piastrinosi, PCR 1 mg/dl, Monotest negativo), ecografia del collo (pacchetti linfonodali ingranditi non colliquati) e assunto Amoxicillina clavu-

lanata per 7 giorni senza beneficio. Anamnesi patologica remota muta, in regola con le vaccinazioni. Alla nostra valutazione obiettività generale negativa salvo per pacchetto linfonodale angolo-mandibolare esteso in regione latero-cervicale (3,5x2 cm), indolente, mobile, di consistenza teso-elastica, non segni di flogosi locale. Non altre adenopatie. Ricoverato nel nostro reparto, gli esami ematici e le ecografie seriate sono risultati invariati. Sospettendo patologia infettiva abbiamo impostato terapia ev con Ceftriaxone + Clindamicina ed eseguito Rx torace, ecografia addome, Quantiferon e Mantoux test (negativi), striscio di sangue periferico (quadro aspecifico) e sierologie, negative per i comuni patogeni associati a linfoadenopatie. Considerando la mancata risposta clinica, nel sospetto di micobatteriosi atipica, abbiamo sostituito la terapia in atto con Azitromicina + Rifampicina per os, eseguito RM collo (conglomerati adenopatici coinvolgenti tutti i linfocentri latero-cervicali; non colliquazione, fistolizzazione o masse; **Figura 1**) e biopsia escissionale che ha escluso forme linfo-matose o bacillari e ha posto diagnosi di malattia di Rosai-Dorfman-Destombes (RDD) per il riscontro di aggregati di elementi simil-istocitari di grande taglia S100+ e CD68+, aspetti diffusi di emperipolesi linfocitaria B e T. Plasmacellule con espressione polipatica delle catene leggere. Prima di iniziare la terapia, a scopo stadialativo, abbiamo programmato RM encefalo, PET total body e aspirato midollare.

Discussione

La RDD è una rara istiocitosi non a cellule di Langherans, a eziopatogenesi sconosciuta, fenotipicamente eterogenea che colpisce soprattutto il sesso maschile. Il caso presentato è una forma classica con adenopatia cervicale indolente. Nel 43% si riscontrano forme extranodali (polmone, cute, rene, cavità nasali e orale, vie aeree superiori, orbite, ghiandole salivari), lesioni osteolitiche, raramente coinvolgimento neurosensoriale (da massa occupante spazio). La prognosi correla col numero di stazioni linfonodali e sistemi extranodali coinvolti; è peggiore se coinvolge polmoni, reni, fegato. Talvolta può associarsi a tumori (linfomi) e forme autoimmuni. Per la terapia non esiste un approccio uniforme; in **Figura 2** è riportato un algoritmo elaborato nel 2018 da una Consensus di esperti di RDD [2]. La terapia dipende da presentazione clinica e isoforme. Nelle forme cutanee o asintomatiche è prevista una vi-

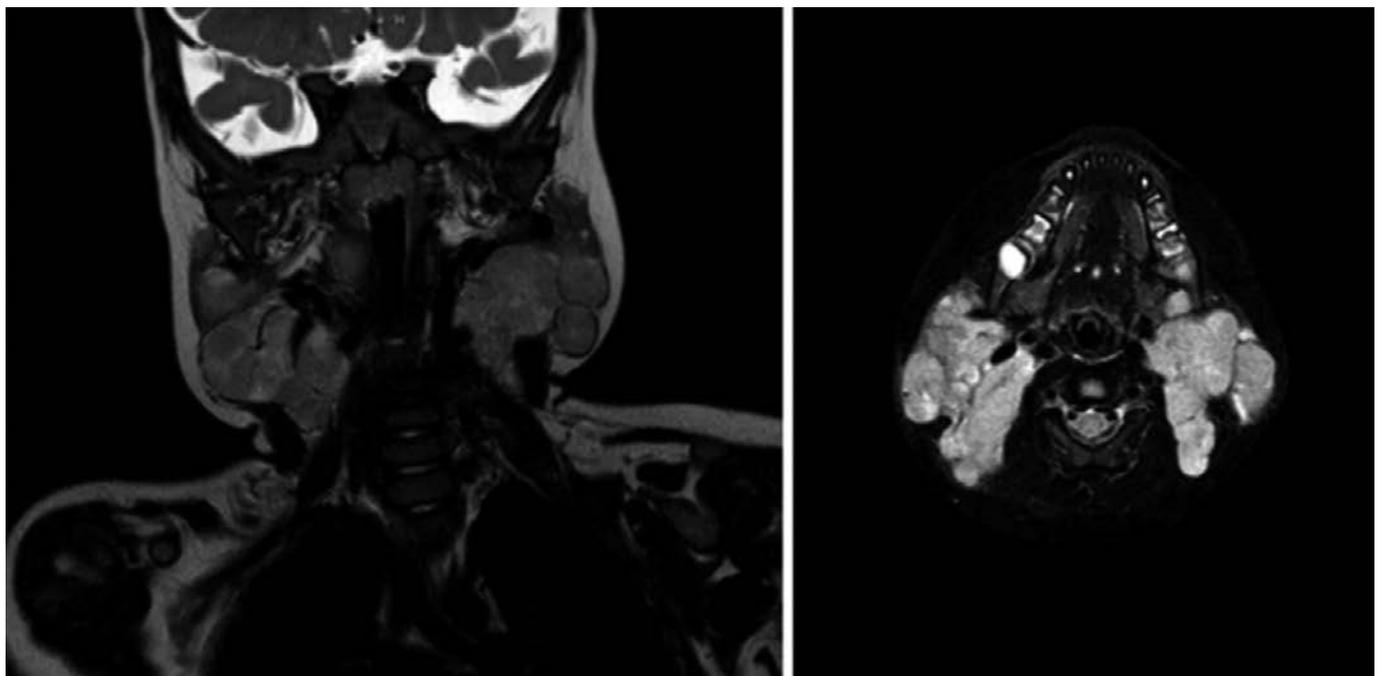


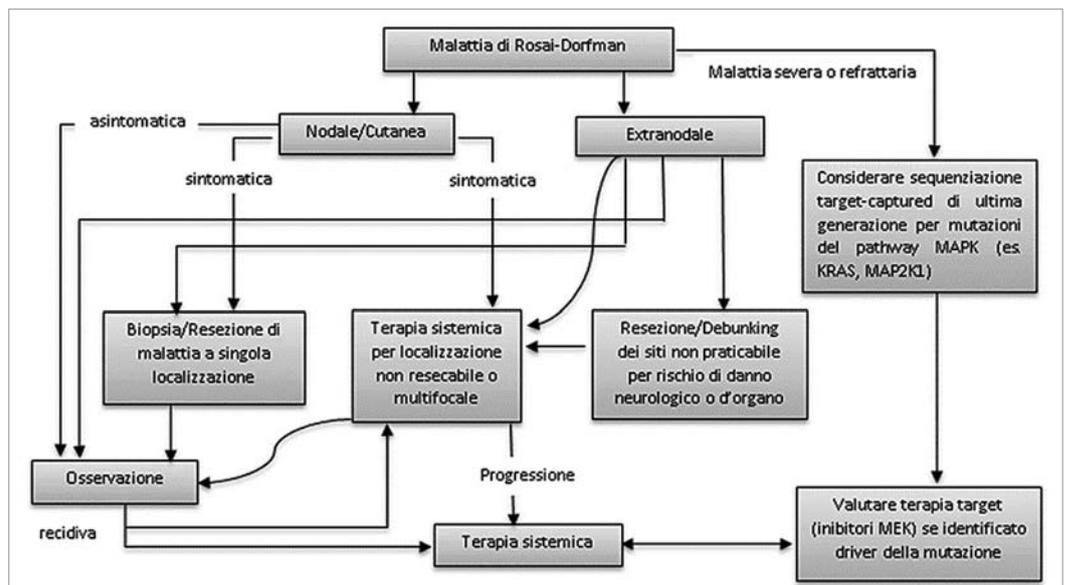
Figura 1. RMN collo con mdc paramagnetico: si evidenziano i conglomerati adenopatici coinvolgenti tutti i linfocentri latero-cervicali bilateralmente con diametri massimi a destra di 7x5x5 cm e a sinistra 5x4x5 cm.

Tabella 1. Opzioni terapeutiche malattia Rosai-Dorfman-Destombes (RDD)

Terapia	Dosaggio	Indicazione
Osservazione		Adenopatia non complicata RDD cutanea asintomatica Malattia unifocale resecata chirurgicamente
Corticosteroidi	Prednisone: 40-70 mg o 1 mg/kg al giorno seguito da decalage Desametasone: 8-20 mg al giorno seguito da decalage	Malattia cutanea o nodale sintomatica Malattia multifocale o non resecabile che richiede terapia sistemica
Resezione chirurgica		Malattia extranodale unifocale Malattia coinvolgente vie aeree, seni paranasali, rachide, cranio
Sirolimus	2,5 mg/mq al giorno per 18 mesi, successivamente decalage per 6 mesi	
Radioterapia	30-50 Gy, protocollo linfoma-like	Malattia refrattaria o sintomatica non indicata a resezione, recidiva dopo resezione, controindicazioni alla terapia sistemica
Chemioterapia		
Cladribina	5 mg/mq al giorno per 5 giorni, ogni 28 giorni fino a 6 cicli	Malattia severa, disseminata o refrattaria
Metotrexate o 6-Mercaptopurina/metotrexate	20 mg/mq a settimana di Metotrexate, in singola terapia o associato a 6-Mercaptopurina (50 mg/mq al giorno o tp steroidea)	Coinvolgimento SNC RDD del SNC, cutanea, multifocale
Immunomodulatori		
Talidomide	50-300 mg/die; durata variabile	RDD cutanea refrattaria
Lenalidomide	Dosaggio non standardizzato	Malattia refrattaria
Rituximab	500 mg/mq per dose ogni 1-2/settimane per 2-6 cicli	RDD nodale refrattaria nodale e immuno-relata
Imatinib mesilato	400-600 mg/die per 7 mesi	RDD refrattaria/recidiva
Terapie sperimentali		
Cobimetinib	Secondo linee guida	RDD refrattaria
Clofarabina	25 mg/mq die per 5 giorni, ogni 28 giorni per 6 cicli	Malattia severa, disseminata, refrattaria Coinvolgimento SNC

gile osservazione, poiché spesso si assiste ad autorisoluzione [3]. Approcci alternativi nelle forme refrattarie/disseminate prevedono immunomodulatori e chemioterapici [Tabella 1]. La chirurgia è riservata alle forme unifocali o determinanti effetto massa. Nel nostro caso abbiamo impostato terapia steroidea per os ad alto dosaggio, con durata da modulare in base alla risposta clinica.

Figura 2. Work-up diagnostico-terapeutico malattia di Rosai-Dorfman.



Bibliografia

- Di Dio F, Mariotti I, Coccolini E, et al. Unusual presentation of Rosai-Dorfman disease in a 14-month-old Italian child: a case report and review of the literature. BMC Pediatr. 2016 May 3;16:62.
- Benelli E, Zanatta C, Muffato G, et al. Il bambino con i linfonodi ingrossati: una messa a punto attraverso i casi. Medico e Bambino. 2019;38(5):289-296.
- Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. Blood. 2018 Jun 28;131(26):2877-2890.

- Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review. Am J Hematol. 2002 Jan;69(1):67-71.

davide.scarp93@gmail.com

Neuropatia ottica ereditaria di Leber: caso di una paziente di tre anni e diagnosi differenziale

Sara Tagliani, Cristina Malaventura, Agnese Suppiej
 Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara,
 Clinica Pediatrica, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

Paziente femmina di 3 anni con esordio acuto di bilaterale e progressiva riduzione dell'acuità visiva, in assenza di altri sintomi. All'esame del fondo dell'occhio è stato riscontrato papilledema bilaterale moderato. L'esame del liquor era nella norma, eccetto per pressione ai limiti superiori, l'ecografia delle orbite era negativa per drusen e la RM encefalo era nella norma (tranne per lieve appiattimento della sclera posteriore), per cui è stato eseguito tentativo terapeutico con acetazolamide nel sospetto di pseudotumor cerebri e quindi con steroidi, nel sospetto di neurite ottica, entrambi senza beneficio e con peggioramento della difficoltà visiva. Negativi gli anticorpi anti-AQP4 e anti-MOG. I potenziali evocati visivi (PEV) mostravano ampiezze ridotte e latenze della risposta corticale P100 ritardate. L'analisi molecolare del genoma mitocondriale (mtDNA) ha evidenziato mutazione 3460G>A omoplasmica in MT-ND1 suggestiva per neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON), presente anche in madre e sorella, asintomatiche. L'e-

pediatrica e nel sesso femminile [1]. Clinicamente si presenta con perdita indolore della vista, acuta o subacuta, con riscontro di scotomi alla campimetria e alterata percezione dei colori. Acutamente i PEV mostrano ridotta ampiezza e ritardata comparsa di risposte corticali P100; dopo qualche mese OCT evidenzia riduzione dello spessore di RNFL. Il riscontro di mutazioni di mtDNA permette la diagnosi definitiva. L'espressività clinica dipende da etero/omoplasmia, segregazione mitotica, effetto soglia, fattori ambientali e contestuali mutazioni in DNA nucleare. Solo altri 2 casi di LHON esordita a 3 anni di età sono descritti in letteratura [2-3]. Possibile ma non frequente è l'esordio della LHON con pseudopapilledema (elevazione della papilla ottica senza aumento della pressione intracranica) che richiede diagnosi differenziale con pseudotumor cerebri, drusen del nervo ottico, neurite e neuropatia ottica [4]. Il papilledema da pseudotumor cerebri si diagnostica per presenza di elevata pressione del liquor, e di lievi anomalie alla RM che possono essere misconosciute se non attivamente ricercate. Le drusen del nervo ottico sono riconoscibili a ecografia delle orbite (se calcifici) e OCT. La presenza di lesioni iperintense in T2 alla RM encefalo della sostanza bianca individua neuriti ottiche nel contesto di malattie demielinizzanti. Diagnosi differenziale, su base genetica, si pone anche con Atrofia Ottica Dominante (DOA) e altre neuropatie. Una

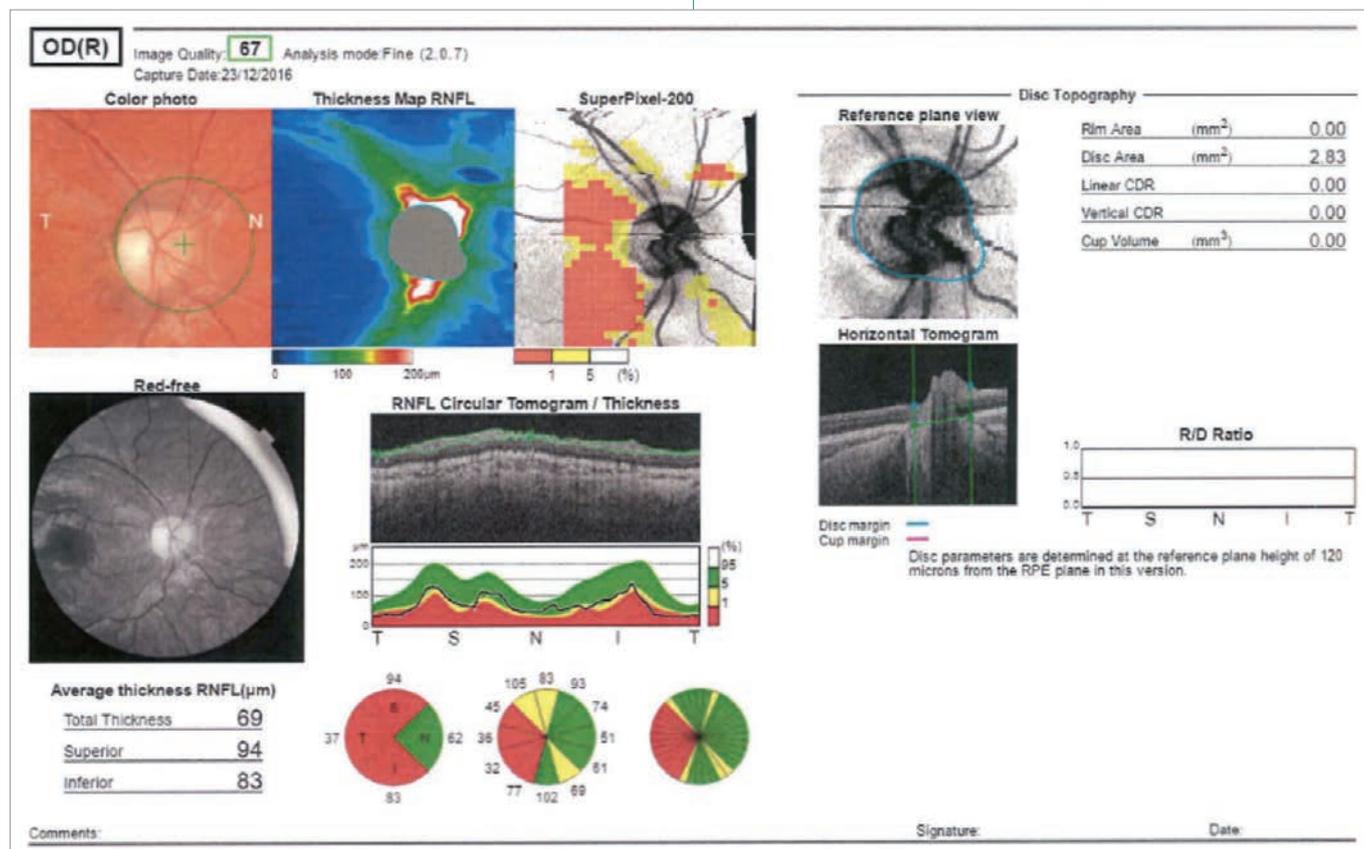


Figura 1 (sopra). OCT all'esordio di LHON.
 Figura 2 (destra). Disegno della percezione di sé da parte della bambina.

soma clinico era negativo per altre neuropatie ottiche. L'OCT ha evidenziato riduzione dello spessore delle fibre nervose retiniche (RNFL) in tutte le aree [Figura 1]. La campimetria riscontrava scotomi centrali bilaterali [Figura 2]. La diagnosi ha consentito inizio di terapia con Idebeneone, con lieve miglioramento dell'acuità visiva; all'OCT di follow-up era comunque presente atrofia delle cellule gangliari retiniche [Figura 3].

Discussione

La LHON è una malattia genetica mitocondriale che colpisce per lo più maschi nella seconda decade di vita, rara nell'età



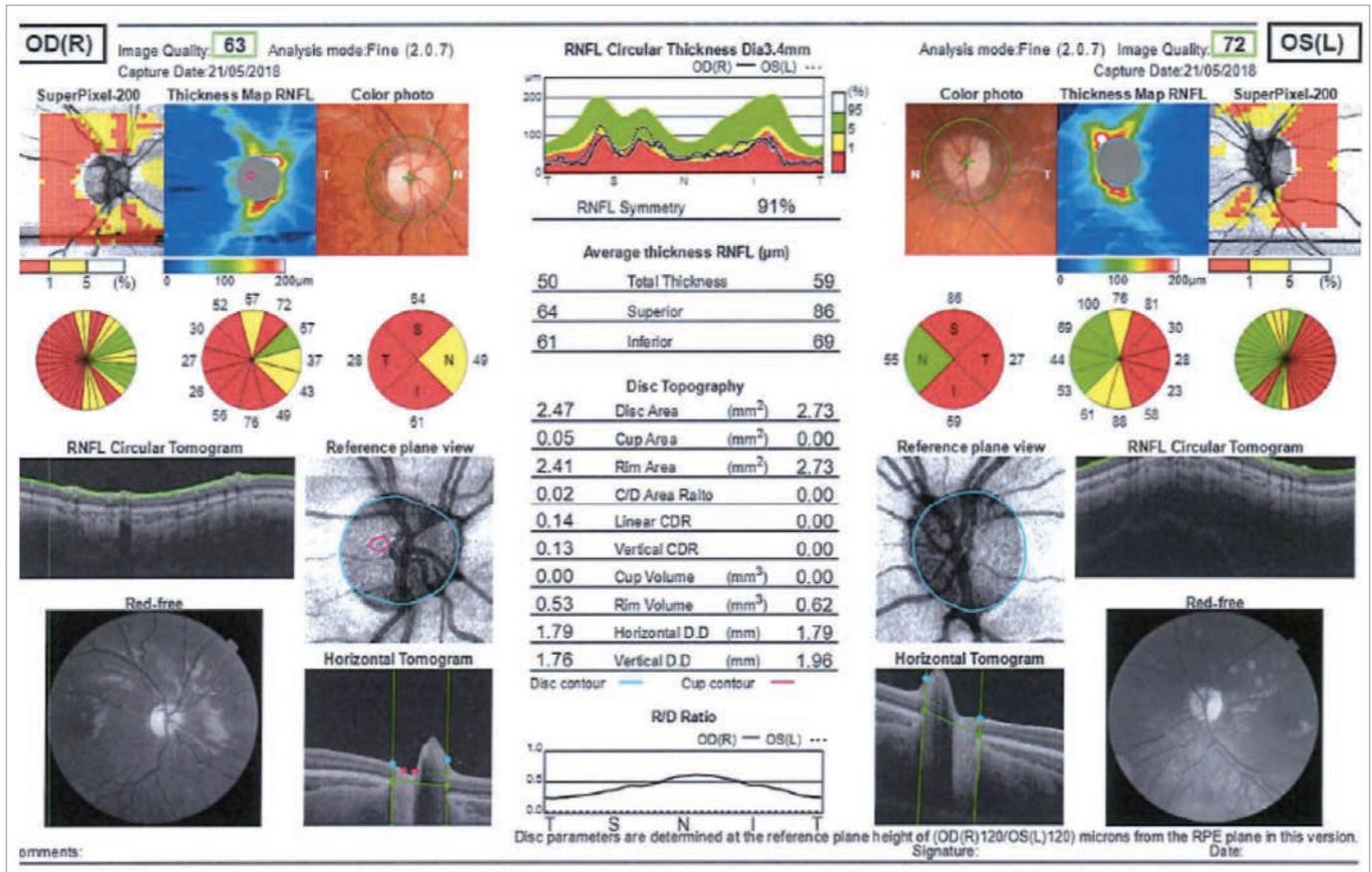


Figura 3. OCT al follow-up a tre anni dall'esordio.

diagnosi precoce è importante per terapia precoce e per una migliore prognosi visiva: Idebenone riduce necrosi delle cellule gangliari retiniche, arrestando progressione della malattia.

Bibliografia

1. Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Dec;47(12):5303-5309.
2. Kolarova H, Liskova P, Tesarova M, et al. Unique presentation of LHON/MELAS overlap syndrome caused by m.13046T>C in MT-ND5. Ophthalmic Genet. 2016 Dec;37(4):419-423.

3. Yokoyama T, Fujiki K, Murakami A, Hotta Y. Long-term follow-up of two sisters with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Jpn J Ophthalmol. Jan-Feb 2006;50(1):78-80.
4. McCafferty B, McClelland CM, Lee MS. The diagnostic challenge of evaluating papilledema in the pediatric patient. Taiwan J Ophthalmol. Jan-Mar 2017;7(1):15-21.

sara.tagliani@edu.unife.it