

# I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (3° parte)

## PARMAPEDIATRIA2022

### Lo strano caso di una ragazza e del suo fegato che aveva deciso di scomparire

Luca Urru <sup>1</sup>, Silvia Ventresca <sup>1</sup>, Cristina Malaventura <sup>1</sup>, Agnese Suppiej <sup>1</sup>

1. Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

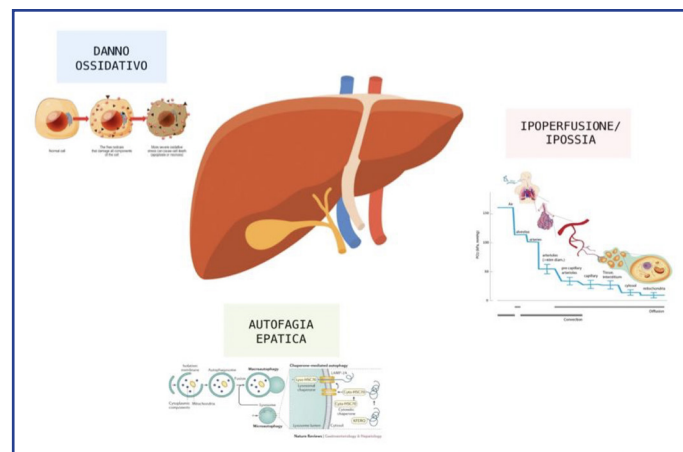
#### Caso clinico

S. è una ragazza di 14 anni che giunge alla nostra attenzione per disturbo della condotta alimentare (DCA) di tipo restrittivo di grado estremo: ha un BMI di 12 Kg/m<sup>2</sup>, bradicardia sinusale (FC 35-40 bpm) e da circa 48 ore rifiuta l'assunzione di qualunque alimento. Per questo totale rifiuto ad alimentarsi viene da subito intrapresa nutrizione enterale tramite sondino nasogastrico con alimento polimerico completo a iniziale apporto calorico di 10 kcal/Kg/die. In 10° giornata di degenza (in corso di alimentazione a 15 kcal/Kg/die), si osserva la comparsa di un danno epatico con sindrome citolitica mista isolata di grado moderato (AST/ALT/GGT 374/476/194 U/L), in assenza di segni clinico-laboratoristici di "sindrome da refeeding". L'ecografia mostra un fegato normale per dimensioni ed ecogenicità e senza dilatazione delle vie biliari. Il successivo monitoraggio degli enzimi epatici documenta un trend in crescita con valori di picco di AST e ALT in 12° giornata >10 x v.n (AST/ALT/GGT 976/963/290 U/L). Sempre normale la funzionalità epatica. Alla luce dell'ipertransaminasemia, contestuale ad una supplementazione calorica non ancora ottimale, imputiamo il quadro epatico come secondario a un meccanismo di autofagia correlato al digiuno prolungato e, pertanto, impostiamo un più rapido aumento degli apporti calorici, raggiungendo il quoziente di 40 kcal/Kg/die in 18° giornata. Il successivo monitoraggio dei valori di citolisi epatica dà ragione al nostro operato, con riscontro di progressivo calo delle transaminasi.

#### Discussione

Ad oggi, i precisi meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'elevazione degli enzimi epatici nei pazienti con DCA restrittivo, non ascrivibili a sindrome da refeeding, devono essere ancora chiaramente definiti. Tuttavia, recentemente, è stata ipotizzata un'etiologia multifattoriale che include la disidratazione con ipoperfusione epatica acuta in corso di digiuno, la steatosi epatica da stress ossidativo e l'autofagia epatocitaria indotta dal digiuno [1, 2] (Figura 1). Il meccanismo di autofagia epatica in corso di digiuno occorre in circa il 50% dei pazienti con DCA restrittivo e, se il BMI è ≤12 Kg/m<sup>2</sup>, tale dato è ancor di più comune riscontro. Nelle fasi iniziali l'autofagia si configura come meccanismo protettivo ma, con il prolungarsi del digiuno e la riduzione del BMI tale condizione determina un danno parenchimale con disfunzione d'organo fino a una conclamata insufficienza epatica [1, 3, 4]. La capacità di differenziare la disfunzione epatica secondaria a grave malnutrizione dalla sindrome da refeeding, nei pazienti affetti da DCA, è fondamentale per attuare una corretta gestione. Infatti, nei pazienti gravemente denutriti la rialimentazione deve procedere più velocemente sotto atten-

Figura 1. Principali meccanismi di danno epatico da malnutrizione



to monitoraggio clinico-laboratoristico; il recupero ponderale, con incremento del BMI, si associa infatti a un esito favorevole sia delle complicanze mediche, tra cui il danno epatico, sia degli aspetti psicopatologici intrinseci al DCA stesso.

#### Bibliografia

1. Imaeda M, Tanaka S, Fujishiro H et al. Risk factors for elevated liver enzymes during refeeding of severely malnourished patients with eating disorders: a retrospective cohort study. *J Eat Disord.* 2016 Dec 7;4:37. doi: 10.1186/s40337-016-0127-x. PMID: 27980772; PMCID: PMC5142434.
2. Dowman J, Arulraj R, Chesner I. Recurrent acute hepatic dysfunction in severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2010 Dec;43(8):770-2. doi: 10.1002/eat.20775. PMID: 19950111.
3. Rosen E, Sabel AL, Brinton JT et al. Liver dysfunction in patients with severe anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 2016. 49: 151-158. <https://doi.org/10.1002/eat.22436>
4. Hanachi M, Melchior JC, Crenn P. Hypertransaminasemia in severely malnourished adult anorexia nervosa patients: risk factors and evolution under enteral nutrition. *Clin Nutr.* 2013 Jun;32(3):391-5. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.020. Epub 2012 Aug 31. PMID: 22986227.

#### Ittero colestatico: una forma familiare

Lisa Torelli <sup>1</sup>, Luca Bernardi <sup>1</sup>, Francesco Sogni <sup>1</sup>, Valentina Maffini <sup>2</sup>, Icilio Dodi <sup>2</sup>, Susanna Esposito <sup>1</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma, UOC Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
2. UOC Pediatria generale e d'urgenza, Ospedale dei bambini P. Barilla, AOU di Parma

#### Caso clinico

Descriviamo il caso di A., condotta alla nostra attenzione a 1 anno per prurito ingravescente da due settimane non responsivo alla terapia antistaminica e steroidea, associato a inappetenza, ittero e feci ipocoliche. Nulla in anamnesi remota. Genitori consanguinei di terzo grado. All'obiettività si rilevava ittero, fegato palpabile all'arcata, milza non palpabile. Restante obiettività nel-

la norma. Agli esami ematochimici: incremento della bilirubina totale (7.7 mg/dL), diretta (4.7 mg/dL) e delle transaminasi (ALT 104 U/L, AST 71 U/L); normali gamma-GT, indici di funzionalità epatica, flogosi sistemica e l'emocromo. Gli esami eseguiti all'ingresso in reparto confermano il quadro di ittero colestatico, con elevazione degli acidi biliari (222 umol/L). L'ecografia addominale non rilevava alterazioni del parenchima epatico e delle vie biliari, come confermato da successiva colangiogramma-RMN. Ecocardiografia non patologica. Negative le sierologie per virus epatotropi maggiori e minori, e le indagini su feci e tampone faringeo. Gli esami di approfondimento, comprensivi di AFP, alfa1-antitripsina, test del sudore, screening celiachia, funzionalità tiroidea, ammoniemia e lattacidemia, sono risultati negativi. Lieve positività per ASMA (1:80); restante profilo autoimmunitario epatico negativo. Durante il ricovero la terapia con Colestiramina e idratazione endovena ha portato al progressivo miglioramento della sintomatologia e degli indici di colestasi (acidi biliari 45 mmol/L, bilirubina totale 2.9 mg/dL, diretta 1.6 mg/dL), mentre i valori delle transaminasi alla dimissione risultavano sostanzialmente invariati. Nel sospetto di colestasi intraepatica familiare è stato eseguito sequenziamento esoma, con rilevazione di variazione p.Ile661Thr (c.1982T>C) in omozigosi nel gene ATP8B1, che si associa a colestasi intraepatica benigna ricorrente autosomica recessiva e colestasi famigliare intraepatica progressiva tipo 1 autosomica recessiva. Agata ha proseguito il follow-up presso il nostro day-hospital e la Gastroenterologia pediatrica di Bergamo, durante il quale si è assistito a recidive di colestasi, progressivamente più ravvicinate, con elevazione nei valori degli acidi biliari. Pertanto si è reso necessario incrementare la terapia con UDCA e Rifampicina per il controllo del prurito, e si è programmato approfondimento diagnostico con biopsia epatica.

### Conclusioni

La variazione del gene ATP8B1 descritta è associata, quando in omozigosi, a colestasi intraepatica benigna ricorrente (BRIC), ma è stata anche riscontrata in soggetti affetti da colestasi familiare intraepatica progressiva di tipo 1 (PFIC1), presentanti in eterozigosi composta una seconda variazione di tipo loss of function del medesimo gene [1]. La colestasi intraepatica familiare progressiva è un raro ed eterogeneo gruppo di epatopatie a trasmissione autosomica recessiva, con incidenza di 1:50.000/100.000 [2]. La PFIC 1 si deve sospettare in bambini con storia clinica di colestasi ignota, dopo aver escluso ogni altra causa, in presenza di valori normali di gamma-GT ed elevati acidi biliari. L'ecografia epatica è solitamente normale. La diagnosi di conferma è genetica. Il trattamento comprende coleretici e farmaci per il prurito. In caso di fallimento può essere necessario l'approccio chirurgico con diversione biliare, o nei casi refrattari il trapianto di fegato. Risultati promettenti si hanno dall'uso di nuovi farmaci, quali inibitori del trasportatore degli acidi biliari [2].

### Bibliografia

1. Dröge C, Bonus M, Baumann U, et al. Sequencing of FIC1, BSEP and MDR3 in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants. *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1253-1264. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.004. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28733223.
2. Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat Med.* 2018 Sep 10;10:95-104. doi: 10.2147/HMER.S137209. PMID: 30237746; PMCID: PMC6136920.

## Un caso di emangioma epatico infantile complicato da ipotiroidismo da consumo: efficacia della terapia con propranololo

Irene Bettini <sup>1</sup>, Giulia Poletti <sup>1</sup>, Monia Gennari <sup>2</sup>, Alessandro Rocca <sup>2</sup>, Andrea Pession <sup>3</sup>, Marcello Lanari <sup>2</sup>, Alessandra Cassio <sup>3</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria - Alma Mater Studiorum, Università di Bologna
2. U.O. Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso Pediatrico e Osservazione Breve Intensiva, Policlinico S. Orsola, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
3. U.O. Pediatria, Policlinico S. Orsola, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

### Introduzione

L'ipotiroidismo da consumo è una rara sindrome paraneoplastica che può complicare l'emangioma epatico infantile (EEI), soprattutto multifocale o diffuso. È causato da un'aberrante espressione nell'endotelio della neoplasia vascolare della deiodinasi di tipo 3 (D3), normalmente espressa solo a livello di tessuti fetali e placenta, che converte la T4 nella forma biologicamente inattiva reverse-T3 (rT3) [1]. La terapia con propranololo (PRP) per l'emangioma induce anche la risoluzione dell'ipotiroidismo.

### Case report

Un lattante maschio di 2 mesi viene condotto in PS per scarso accrescimento. Il piccolo è nato a 36+1 settimane da gravidanza gemellare insorta da ovodonazione; peso alla nascita 2.120g, ecografie prenatali normali, screening neonatale per ipotiroidismo congenito negativo. Il paziente appare pallido e presenta multipli emangiomi cutanei <5 mm, riferiti presenti dalla nascita e progressivamente aumentati di volume. Viene quindi svolto approfondimento ecografico, poi confermato con RM, che mostra fegato di dimensioni aumentate con struttura ampiamente sovrvertita da numerose lesioni nodulari diffuse di massimo 15 mm, indicative di EEI. Gli esami, oltre ad anemia normocitica e lieve disidratazione, mostrano livelli elevati di alfa-fetoproteina (13.923 ng/ml, v.n. <10). Viene quindi valutata la funzione tiroidea: il TSH è alto (23.9 microU/ml, v.n. 0.25-4.5), con fT4 lievemente aumentato (13.6 pg/ml, v.n. 5.5-12) e fT3 normale. Il dosaggio del rT3 è elevato (2 ng/ml, v.n. 0.5-0.95 ng/ml). L'eco tiroidea appare normale. Viene quindi posta diagnosi di EEI con ipotiroidismo da consumo e intrapreso il trattamento con PRP orale 2 mg/kg/die, ben tollerato. Dopo due settimane di terapia i livelli di TSH si normalizzano e, dopo un mese, si osserva una netta riduzione delle lesioni epatiche. I livelli ormonali tiroidei si mantengono normali ai successivi follow-up. A un anno di età, il fegato appare nei limiti, a ecostruttura lievemente disomogenea in assenza di franche focalità, mentre a livello cutaneo si osservano solamente esiti degli emangiomi cutanei, per cui viene sospesa la terapia orale con PRP.

### Discussione

Secondo le recenti linee guida, i bambini con emangiomi infantili (EI) cutanei in numero ≥5 vanno sottoposti a ecografia dell'addome, per escludere la presenza di EEI [2]. Soprattutto in caso di EEI esteso, è fondamentale escludere un ipotiroidismo da consumo [3], dato il ruolo critico degli ormoni tiroidei nello sviluppo del SNC. Va ricordato che lo screening neonatale non permette

di identificare questa complicanza, che si manifesta solo quando il tumore prolifera durante il primo mese di vita. Il PRP rappresenta la prima linea terapeutica per gli EI cutanei, e recentemente è stato utilizzato con successo anche per gli EI epatici. Inoltre, è stata già descritta in alcuni studi l'efficacia del PRP nel risolvere l'ipotiroidismo da consumo [4]. Il trattamento viene proseguito in genere fino a 1 anno di età, quando avviene la regressione spontanea del tumore. Nel nostro caso l'inizio tempestivo della terapia con PRP ha consentito la risoluzione dell'ipotiroidismo senza necessità di trattamento sostitutivo.

### Conclusioni

Il monitoraggio della funzione tiroidea negli EEI consente l'identificazione precoce dell'ipotiroidismo da consumo. La terapia con PRP induce sia la regressione del tumore sia il ristabilimento dell'eutiroidismo.

### Bibliografia

1. Luongo C, Trivisano L, Alfano F, Salvatore D. Type 3 deiodinase and consumptive hypothyroidism: a common mechanism for a rare disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Sep 4;4:115. doi: 10.3389/fendo.2013.00115. PMID: 24027558; PMCID: PMC3761349.
2. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, Annam A, Baker CN, Frommelt PC, Hodak A, Pate BM, Pelletier JL, Sandrock D, Weinberg ST, Whelan MA; SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019 Jan;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475. PMID: 30584062.
3. Iacobas I, Phung TL, Adams DM, Trenor CC 3rd, Blei F, Fishman DS, Hammill A, Masand PM, Fishman SJ. Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital) Evaluation and Monitoring. *J Pediatr*. 2018 Dec;203:294-300.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.08.012. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30244993.
4. Campbell V, Beckett R, Abid N, Hoey S. Resolution of Consumptive Hypothyroidism Secondary to Infantile Hepatic Hemangiomas with a Combination of Propranolol and Levothyroxine. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Jul 31;10(3):294-298. doi: 10.4274/jcrpe.4865. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29537380; PMCID: PMC6083462.

### Malattia di Crohn e gengivite marginale

*Consuelo Benincasa, Silvia Ventresca, Pietro Ferrario, Claudia Caffola, Cristina Malaventura*

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

#### Caso clinico

Riccardo è un ragazzo di 12 anni e mezzo affetto da Malattia di Crohn a localizzazione ileocolica, non stenosante-non penetrante, con grave ritardo di crescita (A1B, L3, B1, G1 secondo la classificazione di Parigi 2009). Il PCDAI alla diagnosi era di 50. Veniva intrapresa terapia nutrizionale con dieta di esclusione (CDED) associata, in accordo con le linee guida ECCO-ESPGHAN 2020, e terapia con anti-TNF Infliximab (IFX) secondo protocollo standard. Si assisteva ad ottima risposta clinica con PCDAI di 0 al termine dell'induzione. A 5 settimane dal termine del ciclo di induzione ricomparsa del dolore addominale, con aumento del numero delle scariche con sangue e muco con PCDAI di 25. Per dosaggio ematico di IFX ridotto (4 mcg/ml), in assenza di Ab anti-IFX, il trattamento di mantenimento veniva ottimizza-

Figura 2. Gengivite marginale in malattia di Crohn



to con incremento della dose a 7.5 mg/kg e ravvicinando le dosi a 4 settimane anziché 8. Malgrado ciò, Riccardo manteneva una malattia attiva con incremento progressivo del PCDAI fino a 40 e comparsa di quadro di gengivite marginale con gengive intensamente iperemiche e sanguinate e in assenza di franche lesioni aftoidi (Figura 2). Sono state eseguite sierologie per HSV, CMV, EBV, VZV, enterovirus con esclusione di infezione attiva, tampone colturale della mucosa orale con esito negativo. Tale quadro potrebbe essere compatibile con malattia attiva per perdita di risposta farmacocinetica all'IFX mentre appare improbabile un effetto collaterale infliximab indotto non essendo segnalati altri casi in letteratura [1]. È stato pertanto eseguito switch terapeutico con talidomide, terapia off label in età pediatrica indicata per l'induzione della remissione in caso di Crohn refrattario [2].

### Conclusioni

Riteniamo questo caso utile per ricordarci di focalizzare l'attenzione sulle possibili manifestazioni orali del Crohn e in particolare dei casi di gengivite marginale la cui prevalenza è ampiamente documentata in letteratura, sebbene non vi sia evidenza di un meccanismo patogenetico causale noto [3,4].

### Bibliografia

1. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 7;22(25):5655-67.
2. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7;jjaa161.
3. Byrd KM, Gulati AS. The "Gum-Gut" Axis in Inflammatory Bowel Diseases: A Hypothesis-Driven Review of Associations and Advances. *Front Immunol*. 2021 Feb 19;12:620124.
4. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, et al. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1839-46.



## Malattia di Crohn: le conseguenze di una diagnosi tardiva

Serena Rosa Laudisio <sup>1</sup>, Matteo Motta <sup>1</sup>, Silvia Iuliano <sup>2</sup>, Fabiola Fornaroli <sup>2</sup>, Susanna Esposito <sup>1</sup>

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

2. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, AOU di Parma, Dip. Medicina e Chirurgia, Università di Parma

### Caso clinico

G.W., 11 anni, inviata in accettazione pediatrica dal Curante per marcato calo ponderale e astenia. La paziente riferiva addominalgia crampiforme, intermittente da circa sette mesi associata ad alvo diarroico, senza sangue, saltuari episodi di vomito alimentare ed astenia marcata con limitazione delle attività quotidiane, non febbre né febricola; da qualche mese riferita inoltre difficoltà alla deglutizione. I genitori riportavano un peso corporeo di 49 kg circa 10 mesi prima della nostra visita, mentre alla nostra valutazione G.W. pesava 27.5 Kg (BMI << 3°pct), con un calo ponderale complessivo di 23.5 Kg in dieci mesi.

**Decorso clinico.** All'obiettività clinica: pallore cutaneo, mucose asciutte, occhi alonati, tessuto sottocutaneo iporappresentato, non edemi; addome meteorico, trattabile, diffusamente dolorabile ai quadranti inferiori, fegato all'arcata costale, non splenomegalia. Gli esami ematochimici mostravano emocromo con striscio nella norma, sideropenia (Fe 8 ug/dL, transferrina 117 mg/dL, indice sat. 5%), aumento di VES (38 mm) e PCR (18 mg/L), funzionalità epatica e renale nella norma, ipoprotidemia (5.8 g/dL) e ipoalbuminemia (1.8 g/dL). Sul piano strumentale, l'ecografia addome mostrava fegato lievemente ingrandito a ecostruttura regolare senza lesioni focali; ispessimento di multiple anse ileali con aumento della vascolarizzazione al color Doppler, multipli linfonodi mesenterici. I microbiologici su feci hanno avuto esito negativo, mentre la calprotectina fecale è risultata elevata (998 ng/mL). Veniva intrapresa infusione di soluzione di poliamminoacidi in glucosata, quindi di 30g di albumina umana (1 g/Kg in 2 ore). Si impostava terapia endovenosa con Metronidazolo e Omeprazolo. Nel sospetto di malattia infiammatoria cronica intestinale, la paziente è stata sottoposta ad EGDS e colonscopia con reperto di diffuse ulcerazioni profonde a livello ileale e rettale. Le immagini sono state integrate con videocapsula, che ha confermato la presenza di ulcere lungo tutto l'intestino tenue, ed Entero-RMN, con evidenza di ispessimento concentrico delle pareti ileali. Il sospetto diagnostico di Morbo di Crohn è stato confermato all'esame istologico delle biopsie intestinali. Sul piano nutrizionale, l'alimentazione è stata impostata solo con formula polimerica standard, ma per le difficoltà della paziente e lo scarso patrimonio venoso è stato posizionato catetere venoso centrale con cui è stata eseguita nutrizione parenterale (NPT). In nona giornata di ricovero è stata eseguita prima somministrazione di Infliximab (5 mg/kg), ripetuta a due e sei settimane. All'ecografia addome di controllo riscontro di modesta epatomegalia a parenchima finemente disomogeneo; l'elastometria epatica ha posto diagnosi di steatosi epatica di grado lieve. La NPT è stata pertanto progressivamente sospesa con graduale re-alimentazione orale. Il quadro clinico, laboratoristico ed ecografico è progressivamente migliorato. Alla dimissione (XXV giornata) il peso

corporeo era 33.5 kg (25-50°pct, BMI < 3°pct). È stato intrapreso follow-up clinico-strumentale, terapia a domicilio e somministrazione ospedaliera di Infliximab.

### Conclusioni

La malattia di Crohn, per quanto nota, può essere riconosciuta tardivamente, in alcuni casi con segni di malnutrizione anche gravi. La presa in carico del paziente deve essere tempestiva e multidisciplinare, con il duplice obiettivo di trattare e prevenire le complicanze ed indurre la remissione di malattia.

### Bibliografia

1. Miele E., Shamir R., Aloï M., et al; Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Apr;66(4):687-708.
2. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg.* 2017 Dec;26(6):349-355.
3. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):795-806.
4. Patrick van Rheenen, Marina Aloï, Amit Assa, et al; The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 15, Issue 2, February 2021, Pages 171-194.

## Un raro caso di delezione completa del gene per il recettore di tipo 1 dell'IGF1 in un soggetto nato SGA

Federica Grassi, Giulia Carbone, Giulia Messina, Claudia Lattanzi, Tiziana D'Alvano, Margherita Gnocchi, Maddalena Petraroli, Viviana Dora Patianna, Maria Elisabeth Street, Susanna Maria Roberta Esposito

Centro di Endocrinologia Pediatrica, Clinica Pediatrica di Parma, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

**Obiettivi.** Si riporta il caso clinico di un paziente per cui è stata intrapresa terapia con Ormone della Crescita (GH) per bassa statura con successiva diagnosi di delezione del gene per il recettore di tipo 1 dell'IGF-1.

**Metodi.** Rilevazioni auxologiche e monitoraggi biochimici regolari presso il Centro di Endocrinologia Pediatrica di Parma.

**Risultati.** Paziente nato a 34 sett EG da taglio cesareo per sospetta idrope fetale. PN: 1.520 g (-1.92 SDS). Ricovero di un mese in TIN per prematurità, IUGR, ittero idiopatico neonatale, DIV muscolare, piede torto bilaterale, criptorchidismo destro, malformazioni arterovenose epatiche, cellulite avambraccio sinistro. Sviluppo psico-motorio: prime parole a 18 mesi; deambulazione autonoma a 24 mesi per intervento ortopedico per piede torto, controllo sfinterico entro i 3 anni. Alla prima valutazione auxologica, riscontro di EC 2 anni e 8/12, peso 10.72 kg (<3° pct), lunghezza 79.6 cm (-3.40 SDS), CC 49 cm (50° pct), TG 175.85 cm (50°-75° pct), prepubere. Dai 6 anni e 10/12 miglioramento del peso (25°-50°), con altezza pari a 107.9 cm (-1.67 SDS), età ossea (EO) ritardata rispetto all'EC di 3 anni e 4 mesi e valori di IGF1 > +2 DS per EC. A 7 anni è stato eseguito GHRH + ATT test, con normale risposta al GH (picco 37.9 ng/ml). In segui-

to a rallentamento persistente della velocità di crescita (vdc) e per bassa statura (altezza 113.4 cm - 2.6SDS) dall'età di 8 anni e 10/12 è stata intrapresa terapia con GH (0.19 mg/kg/settimana per 12 mesi, poi 0.13 mg/kg/settimana per i successivi 12 mesi per valori di IGF-1 superiori alla norma). La prognosi di crescita calcolata ad inizio terapia era pari a 166,1 cm. Dopo 18 mesi di terapia, per scarsa risposta il GH è stato sospeso (Figura 3). Per il quadro clinico e laboratoristico è stata richiesta indagine genetica mirata che ha evidenziato delezione eterozigote de novo completa del gene IGF-1R1 (sonde specifiche per gli esoni da 1 a 21). Per riduzione ulteriore della vdc (<3° pct) è stata ripresa terapia con GH (0.25 mg/kg/settimana) all'EC di 12 anni, con iniziale incremento della stessa. Successivamente la dose è stata aumentata a 0.40 mg/kg/settimana. Lo sviluppo puberale si è avviato a 11 anni e 6/12. Dopo 18 mesi dall'inizio della terapia si è osservata un'importante decelerazione della vdc con spurt puberale complessivo di 26.7 cm. La statura al termine della terapia era 153.5 cm. I valori di IGF1 nel corso del follow-up sono risultati tra +1/+3 DS. All'EC 18 anni e 1/12 la statura finale era pari a 156.2 cm (-3.04DS).

**Conclusioni.** La statura finale è inferiore alla norma, al range familiare e nettamente inferiore alla prognosi di crescita iniziale calcolata ad inizio terapia. I dati della letteratura riportano un'altezza finale nei portatori di alterazioni del gene IGF1R1 da -5.5 a +1 DS [1]. I bambini nati SGA possono avere caratteristiche cliniche che suggeriscono difetti genetici con fenotipo tuttavia variabile [2,3]. Dalla prima segnalazione del 2003, vengono generalmente riportati un basso peso alla nascita, mancanza di crescita di recupero, microcefalia e livelli sierici di IGF-1 relativamente alti [1]. Il nostro paziente non era microcefalico, ma i dati fenotipici suggestivi sono riportati in Tabella 1 [3]. I livelli di IGF-1 in corso di terapia sono in linea con i dati della letteratura e sono compatibili con lo stato di resistenza all'IGF-1 [4].

Figura 3. Curve Cacciari per peso e altezza con la curva accrescitiva del paziente descritto

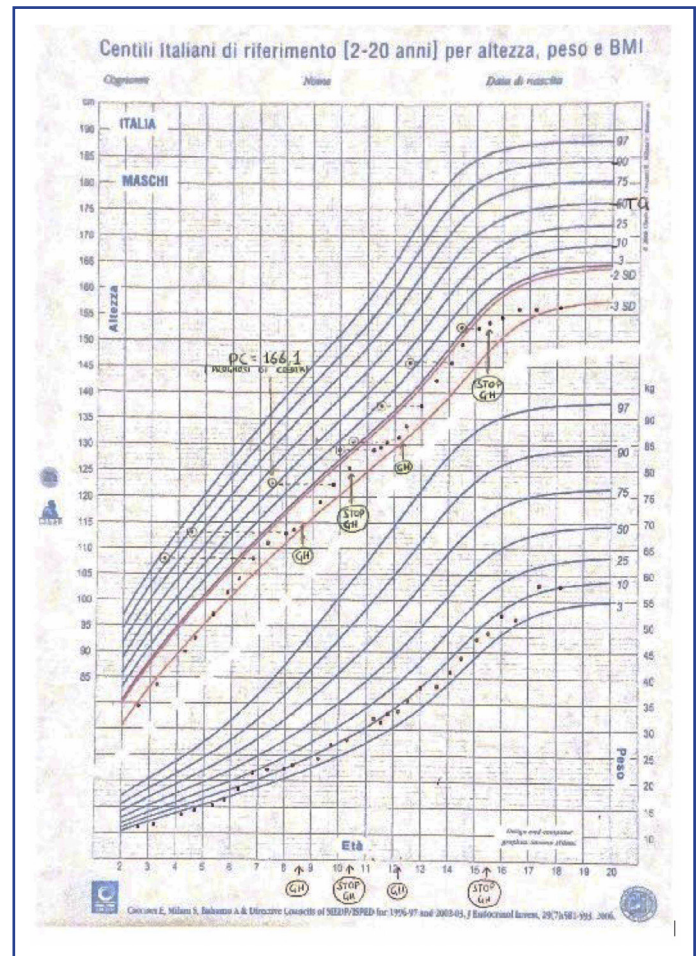


Tabella 1. Indicatori clinici considerati suggestivi per mutazione di IGF1R o delezione terminale del cromosoma 15q sulla base di casi pubblicati (modificato da Ester et al 2009). Le caratteristiche cliniche evidenziate in corsivo sono quelle riscontrate nel paziente del caso descritto

DISTRETTO ANATOMICO	Indicatori clinici MAGGIORI	Indicatori clinici MINORI
1. Apparato scheletrico	<i>Altezza ≤ - 2 SDS</i>	<i>Faccia triangolare</i>
	Lunghezza alla nascita ≤ -2.00 SDS	Pollice posizionato prossimalmente
	<i>Peso alla nascita ≤ -2.00 SDS</i>	
	Circonferenza cranica ≤ - 2.00 SDS	
	<i>Livelli di IGF1 in SDS &gt; 1.00 SDS</i>	
	<i>Piedi torti</i>	
2. Sistema nervoso	Ritardo dello sviluppo	Midollo spinale ancorato
	Ritardo mentale	Epilessia
3. Apparato cardiovascolare	<i>Aorta laterale destra, valvola aortica bicuspidale, coartazione aortica, difetti del setto interventricolare, parete del ventricolo sinistro aberrante</i>	
4. Apparato gastrointestinale	Ernia diaframmatica	
	Reflusso gastroesofageo	
5. Tessuto connettivo	Displasia dell'anca	
	Cubito valgo	
	Ginocchio ricurvato	
	Sublussazione capi radiali	
	Severa miopia	
6. Pelle	Albinismo oculocutaneo	

In conclusione, la terapia con GH non è stata ottimale e non è risultata efficace in questo paziente, come segnalato anche da altri autori [4].

### Bibliografia

1. Gonc EN, Ozon ZA, Oguz S, Kabacam S, Taskiran EZ, Kiper POS, Utine GE, Alikasifoglu A, Kandemir N, Boduroglu OK, Alikasifoglu M. Genetic IGF1R defects: new cases expand the spectrum of clinical features. *J Endocrinol Invest.* 2020 Dec;43(12):1739-1748. doi: 10.1007/s40618-020-01264-y. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32356191.
2. Wit JM, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):1-17. doi: 10.1016/j.beem.2010.06.007. PMID: 21396571
3. Ester WA, van Duyvenvoorde HA, de Wit CC, et al. Two short children born small for gestational age with insulin-like growth factor 1 receptor haploinsufficiency illustrate the heterogeneity of its phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4717-27. doi: 10.1210/jc.2008-1502. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19864454
4. Marie J E Walenkamp, Jasmijn M L Robers, Jan M Wit, et al. Phenotypic Features and Response to GH Treatment of Patients With a Molecular Defect of the IGF-1 Receptor, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 8, August 2019, Pages 3157–3171, <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02065>

### Un'agitazione “giustificata”

Viola Trevisani <sup>1</sup>, Sara Crestani <sup>1</sup>, Andrea Greco <sup>1</sup>, Giulio Santantonio <sup>1</sup>, Giulia Fiumana <sup>1</sup>, Patrizia Bruzzi <sup>2</sup>, Lorenzo Iughetti <sup>1,2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

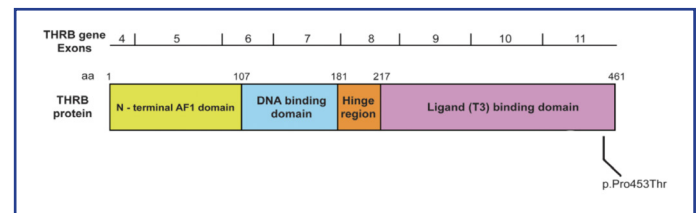
### Caso clinico

XX veniva riferita all'Ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica all'età di 3 anni per riscontro di ipertiroidismo [FT4 27.9 pg/ml (range 6-12), TSH 3.02 microIU/ml (0.35-4.94)] agli esami prescritti dalla curante per riferita difficoltà all'addormentamento ed episodi di agitazione, presenti da almeno 2 anni, come riferito dai genitori affidatari e in prima ipotesi correlati al pregresso vissuto familiare e sociale della bambina. Negata assunzione di farmaci a domicilio, ad eccezione di melatonina.

I dati auxologici evidenziavano una crescita staturale nella norma (altezza SDS -0.72 secondo WHO), magrezza (BMI SDS -2.29 secondo WHO), stadi di Tanner P1, S1, A0 e il quadro clinico documentava tachicardia (FC 112-145 bpm), valori pressori ai limiti superiori (PAS 90-95<sup>o</sup>p, PAD 90<sup>o</sup>p), tremori fini e sudorazione alle estremità e tiroide palpabile. Pertanto, dopo la ripetizione degli esami ematici con conferma del quadro biochimico precedente (FT4 24.5, FT3 7.4 pg/ml e TSH 2.9 uIU/ml) e in attesa dell'esito dell'autoimmunità specifica, poi risultata negativa, si iniziava terapia con metimazolo alla dose di 0.3 mg/kg/die. Durante tale tentativo terapeutico, si assisteva ad un aumento dei valori di TSH (10.44 uIU/ml) senza un miglioramento del quadro biochimico periferico (FT4 20.5, FT3 7.4 pg/ml) e quindi si procedeva ad una graduale sospensione.

Alla luce dei valori inappropriatamente normali di TSH e della risposta alla terapia, si procedeva ad escludere una produzione ectopica di TSH (RM della regione ipotalamo-ipofisaria nella norma e TRH test con normale aumento del TSH dopo stimolo)

**Figura 4. Struttura schematica del recettore THRB, la parte superiore della figura mostra gli esoni corrispondenti alla struttura della proteina sottostante [2]**



e si poneva il sospetto di sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei: la ricerca di mutazione del gene THRB è risultata positiva per p.Pro453Thr (c.1357C>A) in eterozigosi (Figura 4).

### Discussione

La sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei (o sindrome di Refetoff) è una patologia rara a trasmissione autosomica dominante o recessiva, familiare o sporadica (15%), con un'incidenza di 1:40.000. Le manifestazioni cliniche dipendono dal sito della mutazione del gene che codifica per il recettore, causando quadri di resistenza globale (80%), ipofisaria o periferica [1]. Il trattamento si basa sul quadro clinico del paziente: se l'aumento endogeno di ormoni tiroidei compensa la resistenza, non è necessario intervenire; in caso di ipotiroidismo, soprattutto nei bambini piccoli, è necessaria la supplementazione di levotiroxina; in caso di ipertiroidismo è indicato somministrare acido triiodoacetico, che sopprime la secrezione di TSH senza esacerbare la tireotossicosi. Nei pazienti con aumento della FC e palpazioni la terapia B-bloccante viene guidata dai sintomi e non dai livelli di ormoni tiroidei. Attualmente, nel caso di XX, è stata posta indicazione esclusivamente alla terapia con betabloccante [2].

### Bibliografia

1. Qing-Hua Guo, Bao-An Wang, Chen-Zhi Wang et al, Thyroid hormone resistance syndrome caused by heterozygous A317T mutation in thyroid hormone receptor b gene Report of one Chinese pedigree and review of the literature, *Medicine* 2016.
2. Toumba M, Neocleous V, Fanis P et al, Phenotype variability and different genotype of four patients with thyroid hormone resistance syndrome due to variants in the THRB gene, *HIPPOKRATIA* 2019 23, 3: 135-139.

### Una diagnosi “al contrario”

Sara Crestani <sup>1</sup>, Giulia Fiumana <sup>1</sup>, Andrea Greco <sup>1</sup>, Giulio Santantonio <sup>1</sup>, Simona Filomena Madeo <sup>2</sup>, Patrizia Bruzzi <sup>2</sup>, Laura Lucaccioni <sup>2,3</sup>, Enrica Caponcelli <sup>4</sup>, Lorenzo Iughetti <sup>1,2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. U.O. Pediatria, AOU Policlinico di Modena
3. Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
4. U.O. Chirurgia Pediatrica, AOU Policlinico di Modena

### Introduzione

La Sindrome di Gardner è una condizione autosomica dominante a penetranza variabile che rientra nelle poliposi adenomatose familiari (FAP) con manifestazioni extraintestinali; i pazienti affetti presentano fenotipo caratteristico (macrocrania,



macrosomia, obesità, alterazioni dentali), pubertà precoce, tendenza a formazione di tumori desmoidi recidivanti, fibromi, cisti dermoidi, fibrosarcomi, poliposi intestinale multipla, adenoma/carcinoma intestinale, predisposizione a sviluppare neoplasie extraintestinali. La base genetica è una mutazione germinale del gene APC, che risulta in una proteina tronca con perdita di funzione [1].

### Caso clinico

XX, 10 anni, veniva inviata in ambulatorio di auxologia-malattie rare pediatriche per valutazione in portatrice di formazioni cistiche sottocutanee dalla nascita a lento accrescimento (al momento della valutazione 5 cisti in regione soprascapolare e sul cuoio capelluto, circa 4 cm di diametro, e altre di piccole dimensioni). In APR disodontiasi e rachialgia. Nata a 41 w di EG da parto eutocico, PN 4.050 g, L 55 cm, regolare adattamento. Menarca a 9.9 anni. Anamnesi familiare muta. Nella norma ecografia addome e cardiaca. Agli esami ematici carenza di vitamina D e insulino-resistenza (HOMA index 4.78, G/I 5.05). Alla valutazione clinica: acantosi diffusa, multiple cisti voluminose in sede soprascapolare e sul cuoio capelluto non dolorabili alla palpazione. Strie rubrae addominali. Palato ogivale. Canino a cono, piccolo. Diastema degli incisivi inferiori. Attaccatura bassa dei capelli, rime palpebrali orizzontali e lunghe, sinofria, regione malare ipoplastica. Dita lunghe e a bacchetta di tamburo. Valgismo, piattismo, gibbo. Crescita staturale ai limiti superiori (95°p sec Cacciari) e severo eccesso ponderale (BMI 33.12 kg/m<sup>2</sup>, SDS 2.57 WHO), macrocrania (CC 58 cm, >97°p). Età ossea avanzata di circa 2-3 anni. Venivano eseguite RMN encefalo e midollo, con riscontro di "minuta cisti semplice/neurinoma in corrispondenza del forame dell'imbocco del nervo ipoglosso e numerose cisti extracraniche. Bulging diffuso del disco intersomatico L5-S<sup>1</sup>". Il CGH array non mostrava riarrangiamenti genomici sbilanciati. Veniva eseguito intervento chirurgico di rimozione delle due voluminose formazioni con riscontro istologico di elastofibrolioma e cisti epidermoidale. A 12 anni di età si assisteva alla comparsa di una formazione rotondeggiante nei tessuti molli sottocutanei epigastrici, di circa 3.5 x 2.5 cm, a rapido accrescimento. L'istologico della formazione (rimossa chirurgicamente) ha evidenziato un quadro di fibromatosi desmoide (Figure 5 e 6). Veniva eseguito esoma di ricerca, con riscontro di mutazione patogenetica nel gene APC (p.Pro1443ArgfsTer9), causativa della Sindrome di Gardner. Venivano eseguite EGDS e colonscopia con riscontro, a conferma del dato genetico, di multipli polipi gastrici e colici, con diagnosi istologica di adenomi tubulari con displasia di basso grado.

### Conclusioni

Il nostro caso è peculiare in quanto la diagnosi di FAP è stata posta in età pediatrica, quando i sintomi sono prevalentemente extraintestinali; infatti i segni e sintomi intestinali compaiono generalmente dopo l'età adolescenziale, a causa dell'aumento di numero e dimensione degli adenomi e conseguenti sanguinamento e anemizzazione. Gli obiettivi principali del management del paziente affetto da Sindrome di Gardner sono la prevenzione/diagnosi precoce del cancro e la qualità di vita, tramite follow-up periodico (colonscopia-EGDS, ecografia addome, RMN encefalo, follow-up oculistico, odontoiatrico, nutrizionale e dermatologico, ecografia e funzionalità tiroidee, funzionalità surrenalica). Una diagnosi precoce è importante perché orienta verso un ap-

proccio poco aggressivo e più medico delle neoplasie cutanee, in considerazione della elevata tendenza alle recidive [1,2].

### Bibliografia

1. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, Lai J, Guzman MA. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(11):1382-1398
2. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis. 2009 Oct 12;4:22.

Figura 5. Formazione compatibile con fibromatosi desmoide alla RMN addome proiezione A-L



Figura 6. Lesione compatibile con Fibromatosi desmoide alla RMN addome (piano assiale)

