

Un bambino un po' troppo magro

Brunetto Boscherini¹, Salvatore Scommegna², Daniela Galeazzi³

¹ Già ordinario di Pediatria, Università di Roma, Tor Vergata;

² UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma;

³ Pediatria USL Umbria 2

EM, 2 anni e 4 mesi, viene inviato dal pediatra di famiglia al pediatra endocrinologo con sospetto di lipodistrofia. Secondogenito di etnia araba-marocchina, nato a termine, da gravidanza regolare. Alla nascita peso 3.700 g, lunghezza 51 cm. Allattamento materno esclusivo fino a 6 mesi, proseguito parzialmente per altri 6-12 mesi. Fino a 6 mesi l'incremento ponderale è stato soddisfacente (75°-90° pc), successivamente è diventato molto scarso. La crescita staturale risultava invece molto buona: a 1 anno era poco sopra il 97° pc.

Le tappe dello sviluppo psicomotorio sono state regolari, la madre riferisce che è un bambino molto attivo dal punto di vista motorio ("non sta mai fermo"), la forza muscolare è buona ed è sempre di ottimo umore.

Si alimenta in maniera regolare. A 7 mesi ha contratto la sesta malattia.

Non risultano malattie importanti nell'anamnesi sia materna che paterna. Madre 160 cm, 61 kg, padre 179 cm, considerato dalla madre "robusto", iperteso. Il fratello primogenito di 5 anni sta bene ed è cresciuto, secondo la madre, in maniera regolare. Alcuni componenti del gentilizio paterno hanno ipertensione e non risultano parenti con magrezza patologica.

All'esame clinico: statura cm 91,5 (75° pc), peso kg 10,6, BMI 12,7 (-3 DS). Colpisce la estrema magrezza dovuta alla scarsità del sottocutaneo di tutto il corpo e l'aspetto generale che appare emaciato. Si nota un massiccio cranio-facciale apparentemente più sviluppato rispetto al corpo e agli arti [Figura 1]; tuttavia la circonferenza cranica è normale (cm 50,5, poco sopra al 50° pc), la circonferenza toracica è cm 46, la cir-

conferenza addominale è cm 43. Le mani appaiono grandi per aumento della loro larghezza [Figura 1-2].

Le masse muscolari sono ben delineate data la scarsità del sottocutaneo ma non prominenti [Figura 1-3].

Le vene superficiali degli arti sono ben visibili, apparentemente ingrandite data la scarsità del sottocutaneo. L'apertura braccia (arm span) è cm 92 (+1 DS); il rapporto apertura braccia/statura = 1.005 pari a circa +1 DS. Le mani risultano grandi, soprattutto per la loro larghezza, cm 5,5 (+2 DS), mentre la lunghezza è normale (cm 10,5 (25°-50° pc). Piedi di grandezza normale, lunghezza cm 14,5 cm (25°-50° pc). Pene di buon calibro, di lunghezza normale (cm 4,5), testicoli in sede, di normale volume (2 ml) e consistenza. Motilità attiva, passiva e riflessa sono nella norma, buono l'equilibrio, segni meningei assenti. Non si apprezza nistagmo, le pupille sono isocoriche e normo reagenti allo stimolo luminoso; anche l'acuità visiva è normale. Fegato e milza nei limiti. Il bambino è in continuo movimento, di umore molto allegro che può essere definito euforico, sviluppo psicomotorio e cognitivo nella norma.

Gli esami di laboratorio, in particolare quelli del metabolismo lipidico e glicidico, risultano nella norma.

In definitiva il nostro bambino presenta una sintomatologia complessa di cui il sintomo più evidente è la "lipodistrofia generalizzata".

Lipodistrofia generalizzata, come comportarsi?

In generale una lipodistrofia generalizzata (LDG) può essere definita come una condizione di deficienza consistente di tessuto adiposo sottocutaneo su tutto il corpo di regola associata a iperlipemia e alterazione del metabolismo glicidico di tipo diabetogeno con iperinsulinismo.

La LDG si osserva in alcune *sindromi dismorfiche*, che possono essere sospettate in base al caratteristico fenotipo associato ad anomalie corporee: quasi sempre solo l'indagine genetica permette la diagnosi definitiva.

Esistono delle sindromi, definite con *aspetto senile*, in quanto alla lipodistrofia generalizzata si associa una modificazione della cute il cui aspetto è identico a quello dell'individuo molto anziano; esempi sono la progeria e le sindromi progeroidi.

La *Sindrome di Barraquer-Simons (BSS)* e la *Sindrome di Laurence (SL)* sono due forme di lipodistrofie acquisite.

Nella BSS la lipodistrofia si manifesta nel bambino prepubere o nell'adolescente; è inizialmente parziale, interessando solo il volto per poi estendersi lentamente, nel corso di anni, a collo,



Figura 1 (a sinistra). Aspetto emaciato, apparente sproporzione tra massiccio cranio-facciale e corpo, con circonferenza cranica normale, masse muscolari ben delineate ma non ipertrofiche, mano sinistra grande. Figura 2 (al centro). Mano sinistra grande per aumento della sua larghezza. Figura 3 (a destra). Vene superficiali ben evidenti per scarsità del sottocutaneo.

spalle, arti e tronco. Alla lipodistrofia si associano manifestazioni di malattie autoimmuni, specie renali; il complemento serico è diminuito.

Anche nella SL la lipodistrofia è inizialmente parziale; compare a ogni età, in genere prima dell'adolescenza, con progressiva perdita del grasso sottocutaneo fino a diventare generalizzata. Zone di tessuto adiposo si possono accumulare al volto, collo e ascelle. I pazienti presentano in genere malattie autoimmunitarie.

La lipodistrofia generalizzata congenita, o *Sindrome di Berardinelli-Seip (SBS)* è un raro disordine, a trasmissione autosomica recessiva, in cui la perdita quasi completa del sottocutaneo può essere presente alla nascita o comparire precocemente, nei primi 2 anni di vita. Il volto, per l'assenza del sottocutaneo, può sembrare emaciato e nello stesso tempo i tratti del volto possono essere grossolani e le labbra ispessite. La crescita staturale è sempre avanzata, l'età ossea superiore a quella cronologica, ma la statura finale è normale. A volte la pubertà inizia precocemente. Il bambino presenta un appetito buono, le masse muscolari sono sempre apparentemente ipertrofiche; in realtà l'aspetto all'esame istologico è normale e si nota solo l'aumento del glicogeno muscolare. Altre manifestazioni sono: acanthosis nigricans, mani e piedi grandi, epatosplenomegalia, steatosi epatica con possibile esito in cirrosi epatica, addome protrudente fin dai primi anni di vita, ernia ombelicale, moderata ipertrofia dei genitali esterni nel maschio. Tipicamente sono sempre presenti alterazioni del metabolismo glicidico (con insulino resistenza e diabete mellito) e lipidico (ipertrigliceridemia che può causare una pancreatite acuta). I livelli di leptina sono bassi, ma non differenti da quelli delle altre sindromi con lipodistrofia generalizzata.

Esistono 4 sottotipi di SBS, ciascuno con differenti anomalie geniche e caratteristiche cliniche.

Data la carenza della leptina nei pazienti con SBS, è stata recentemente sperimentata la somministrazione di un analogo della leptina, la metreleptina; i risultati sono ritenuti soddisfacenti in quanto il farmaco ha diminuito il vorace appetito, attenuato le alterazioni metaboliche lipidiche e glucidiche, ridotto l'epatosplenomegalia e gli alti livelli serici delle transaminasi.

Infine una lipodistrofia generalizzata si osserva nella *Sindrome diencefalica (SD)* le cui caratteristiche principali, oltre alla lipodistrofia generalizzata, sono: insorgenza della lipodistrofia nei primi anni di vita, spesso anche nel primo, aspetto sempre emaciato di tutto il corpo malgrado l'appetito e la introduzione di cibo siano normali, velocità di crescita staturale solo inizialmente poco accelerata ma successivamente normale, masse muscolari ben visibili e delineate ma non protrudenti, mani e piedi grandi per aumento della loro larghezza, sviluppo psicomotorio e cognitivo normale, paradossale iperattività motoria e stato euforico, che contrasta con l'aspetto emaciato. Fegato e milza nei limiti, esame cardiologico negativo.

Anche l'esame neurologico è in genere negativo, in particolare sono assenti i sintomi dell'ipertensione endocranica. Solo in alcuni pazienti sono stati notati nistagmo orizzontale o rotatorio, ed eccezionalmente strabismo, diminuzione del visus, papilledema, riflessi tendinei aumentati, atassia.

Gli esami di laboratorio risultano del tutto normali, in particolare sono assenti le anomalie metaboliche (glicidiche e lipidiche) tipiche della SSB.

La RM encefalo evidenzia tumori della regione ipotalamica, in genere astrocitomi e gliomi. La terapia si basa sulla somministrazione di antitumorali, diversi a seconda del tipo istologico del tumore e sulla eventuale asportazione chirurgica del residuo neoplastico.

Ritorniamo al nostro caso

L'esame clinico aveva permesso anzitutto di escludere le sindromi lipodistrofiche generalizzate con dismorfie e quelle con aspetto senile, per l'assenza delle relative caratteristiche fenotipiche e per la normalità del metabolismo glicolipidico.

La diagnosi differenziale doveva essere posta essenzialmente con la SBS con la quale il nostro bambino aveva alcuni elementi in comune: la lipodistrofia generalizzata a insorgenza precoce, alcuni sintomi acromegalici (mani grandi), il normale sviluppo psicomotorio e cognitivo, la negatività dell'esame neurologico [Tabella 1].

Al contrario, a favore della SD, vi erano: la evidente emaciazione di tutto il corpo (la sindrome viene anche definita "sindro-

Tabella 1.

	S. di Berardinelli-Seip	S. diencefalica
Lipodistrofia generalizzata	sì	sì
Aspetto emaciato	solo del volto	di tutto il corpo
Facies grossolana, labbra ispessite	sì, a volte	no
Comparsa sintomatologia	neonatale o postnatale precoce	postnatale precoce
Crescita staturale	sempre avanzata	normale (solo inizialmente accelerata)
Mani e piedi grandi	sì	sì
Muscolatura apparentemente ipertrofica	sì	no
Vene prominenti	sì	sì
Acanthosis nigricans	sì	no
Epato-splenomegalia	sì	no
Esame neurologico	sempre negativo	quasi sempre negativo
Età ossea	avanzata	normale o avanzata
Cardiomiopatia ipertrofica	possibile	no
Nistagmo	no	frequente
Fondo oculi	negativo	eccezionalmente positivo
Stato euforico	no	sì
Iperattività motoria	no	sì
Sviluppo motorio e cognitivo	normale	normale
Età ossea avanzata	sì	sì
Metabolismo lipidico	ipertrigliceridemia	normale
Metabolismo glicidico	alterato, iperinsulinismo	normale
Etiologia	genetica	tumori diencefalici
Trasmissione	autosomica recessiva	sporadica
Terapia	metreleptina	antitumorale

me diencefalica con emaciazione”), l’aspetto apparentemente non ipertrofico della muscolatura, le mani grandi per la loro eccessiva larghezza, l’iperattività motoria, lo stato euforico, le normali risposte degli esami di laboratorio.

In realtà il sospetto della SD è sorto solo durante la presentazione del caso in una riunione online di un piccolo gruppo di endocrinologi pediatri per il caratteristico aspetto delle mani; in effetti, come ha evidenziato Gastrop nel 1967 e anche ricordato nel 2017 da Heikamp in *Journal of Pediatrics*, l’associazione di mani e piedi grandi con aspetto emaciato di tutto il corpo è fortemente suggestivo per la diagnosi di SD.

Il sospetto è stato confermato dalla RM encefalo che ha evidenziato un tumore regione ipotalamo-ipofisaria e il successivo esame istologico ha dimostrato un astrocitoma pilocitico. La terapia antineoplastica (vincristina e carboplatino) ha determinato una netta diminuzione della massa tumorale, la scomparsa della flebomegalia, l’attenuazione della lipodistrofia per un verosimile aumento del tessuto adiposo sottocutaneo come dimostrato dall’evidente aumento del BMI (da -3,05 a -1,45 DS nel giro di 7 mesi già durante la chemioterapia).

Cosa abbiamo imparato

- Il riscontro di una lipodistrofia generalizzata deve sempre indurre a un approfondimento diagnostico.
- L’associazione di aspetto generale francamente emaciato di tutto il corpo con mani e piedi grandi in assenza di epatomegalia e di anomalie metaboliche fa sospettare la Sindrome diencefalica e giustifica la richiesta della RM encefalo.
- La discussione di casi clinici complessi, anche in piccoli gruppi online, è utile oltre che per l’arricchimento culturale dei partecipanti, a volte anche per arrivare a una diagnosi “difficile”. ■

Bibliografia

- Russell A. A diencephalic syndrome of emaciation in infancy and childhood. British Paediatric Association: proceedings of second general meeting. *Arch Dis Child* 1951;26:274.
- Gamstorp I, Kjellman B, Palmgren B. Diencephalic syndromes of infancy. Report of 3 children with emaciation syndrome and disproportionately large hands and feet. *J Pediatr*. 1967 Mar;70(3):383-390.
- Heikamp EB, Blaney SM. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Diencephalic Syndromes of Infancy: Report of 3 Children with Emaciation Syndrome and Disproportionately Large Hands and Feet. *J Pediatr*. 2017 Mar;182:113.
- Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1954 Feb;14(2):193-204.
- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4500-4511.
- Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest*. 2019 Jan;42(1):61-73.
- Gerver WJM, Gkourogiani A, Dauber A, et al. Arm Span and Its Relation to Height in a 2- to 17-Year-Old Reference Population and Heterozygous Carriers of ACAN Variants. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(3):164-172.

brunetto_boscherini@fastwebnet.it

blister

La “caccia” al long-Covid, nei bambini e negli adolescenti, continua

L’OMS utilizza l’espressione “post Covid-19” ovvero “long-Covid” per definire una condizione che si verifica tra “individui con una storia di probabile o confermata infezione da SARS-CoV-2, di solito a 3 mesi dall’inizio della Covid-19 con sintomi che durano per almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa”. A oggi, la letteratura disponibile sul long-Covid si riferisce ai sintomi sviluppati negli adulti, anche se una recente analisi che si è concentrata specificamente su bambini e giovani, seguiti per una media di 125 giorni, ha osservato una serie di sintomi, tra cui una maggiore incidenza di diarrea e affaticamento [1]. Tuttavia, la gamma completa e la frequenza dei sintomi del long-Covid che si sviluppano nei bambini e negli adolescenti rimane poco chiara ed è stata oggetto di questa metanalisi che ha preso in considerazione qualsiasi tipo di studio che includesse bambini con long-Covid, definito come la presenza di uno o più sintomi per più di 4 settimane dopo l’infezione acuta [2].

Ventuno studi, per un totale di 80.071 bambini e adolescenti, sono stati inclusi nella metanalisi. Il numero di pazienti in ciascuno degli studi variava da 53 a 57.763 e l’età dei partecipanti da 0 a 18 anni. Gli autori hanno identificato più di 40 manifestazioni cliniche a lungo termine includibili nella definizione di long-Covid.

La prevalenza complessiva del long-Covid nei bambini e negli adolescenti è stata del 25,2% (95% CI 18,2-33,0), anche se tra i bambini ricoverati in ospedale è salita al 29,2% (95% CI 17,8-41,9). È stata rilevata un’ampia gamma di sintomi: i più comuni (16,5%) sono stati i sintomi relativi all’umore (tristezza, tensione, rabbia, depressione e ansia), l’affaticamento (9,7%) e i disturbi del sonno (8,4%) che comprendevano insonnia, ipersonnia e scarsa qualità del sonno. Altri sintomi includevano cefalea (7,8%) e sintomi respiratori (7,6%). Gli autori hanno calcolato che, rispetto ai controlli, i bambini con long-Covid avevano un rischio maggiore di dispnea persistente (OR 2,69, 95% CI 2,3-3,1), anosmia/ageusia (OR 10,7, 95% CI 2,5-46,0) e/o febbre (OR 2,2, 95% CI 1,2-4,1). Sulla base di questi dati, gli autori suggeriscono l’opportunità che lo studio e il monitoraggio dell’impatto a lungo termine del long-Covid su bambini e adolescenti prosegua.

1. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022 Feb;84(2):158-170.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, et al. Long-Covid in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022 Jun 23;12(1):9950.