

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (4° parte)

PARMAPEDIATRIA2022

Sclerosi multipla: il paradosso delle immagini

Ilaria Polenzani¹, Irene Ferri¹, Maria Chiara Bardasi¹, Cristina Forest^{1,2}, Agnese Suppiej¹

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria di Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche - Sezione di Pediatria, Università di Ferrara, AOU di Ferrara

2. Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Caso clinico

S. giunge in Pronto Soccorso Pediatrico all'età di 12 anni per comparsa da 7 giorni di dolore urente e parestesie sulla superficie palmare di I, II e III dito della mano destra, con minimo deficit di forza. L'esame obiettivo mostra deficit di sensibilità tattile fine alle prime 3 dita della mano destra. Restante obiettività neurologica negativa. Gli esami ematochimici (emocromo, elettrolitemia, glicemia) risultano nella norma, in assenza di segni di flogosi. Si esegue uno studio neurofisiologico (EMG) che documenta sofferenza muscolare neurogena cronica nei muscoli di pertinenza delle radici C8-T1. PEM e PES nella norma. S. viene quindi ricoverata. Lo studio ecocolordoppler degli arti superiori esclude alterazioni vascolari di rilievo. Nonostante la sintomatologia non sia tipica del quadro riscontrato all'EMG, a completamento si esegue risonanza magnetica (RM) del rachide che evidenzia multiple lesioni midollari iperintense in T2 a livello del dente dell'epistrofeo, del corpo di C5 e tra D10 e D11, compatibili con mielite infiammatoria (**Figura 1**). Si procede quindi rapidamente con una valutazione RM dell'encefalo che mostra multiple lesioni (60) in diverse fasi di attività, a carico della sostanza bianca sovratentoriale, in sede ipotalamica/tratto ottico sinistro, peduncolo cerebrale destro e cerebellare medio sinistro, in sede emisferica cerebellare sinistra in prima ipotesi compatibili con patologia demielinizzante (**Figura 2-5**). La rachicentesi esclude segni di infezione (esame citochimico e batterioscopico diretto negativi; PCR virali negative). Anche le sierologie virali risultano negative per infezioni in atto, pregressa infezione da EBV. Negativa inoltre la ricerca di bande oligoclonali su liquor; negativi anticorpi anti-MOG e anti-AQP4. Allo studio dei potenziali evocati visivi (PEV) si evidenzia aumentata latenza della conduzione centrale della via visiva binoculare. Per diagnosi radiologica di sclerosi multipla in fase attiva, si avvia terapia corticosteroidica con metilprednisone 1 g/die per 5 giorni, con successivo decalage. Durante il ricovero si assiste a lieve riduzione della sintomatologia riferita, in assenza di carattere di evolutività o di coinvolgimento di altri distretti.

Discussione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale, caratterizzata da placche di demielinizzazione disseminate nel cervello e nel midollo spinale, con infiltrati cellulari infiammatori. La presentazione clinica è rappresentata da uno o più sintomi neurologici acuti. In età adolescenziale i disturbi più comuni all'esordio comprendono: disfunzioni motorie (ipostenia a uno o più arti), neurite ottica retrobulbare isolata, disfunzioni sensitive (parestesie/disestesie), disfunzioni del

Figura 1



tronco encefalico e del cervelletto e disturbi sfinterici. Il caso presentato mostra un esordio particolare di sclerosi multipla per la spiccata dissociazione tra l'obiettività clinica e il neuroimaging, conosciuto come "paradosso clinico-radiologico" tipico della SM [1]. In questo caso la sintomatologia all'esordio appare minima rispetto all'importante coinvolgimento infiammatorio evidenziato alla RM di rachide ed encefalo. Secondo alcuni autori tale discrepanza tra danno cerebrale e sintomi clinici potrebbe essere dovuta alla plasticità sinaptica [2] e mostra come spesso, in neurologia pediatrica, la sintomatologia appaia sfumata, e addirittura talvolta ad autorisoluzione, in presenza di lesioni invece di dimensioni significative all'indagine radiologica.

Bibliografia

1. Nij Bijvank JA, Sánchez Aliaga E, Balk LJ et al. A model for interrogating the clinico-radiological paradox in multiple sclerosis: Internuclear ophthalmoplegia. *Eur J Neurol.* 2021 May;28(5):1617-1626. doi: 10.1111/ene.14723. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33426786; PMCID: PMC8248033.
2. Stampanoni Bassi M, Gilio L, Buttari F et al. Remodeling Functional Connectivity in Multiple Sclerosis: A Challenging Therapeutic Approach. *Front Neurosci.* 2017 Dec 13;11:710. doi: 10.3389/fnins.2017.00710. PMID: 29321723; PMCID: PMC5733539.

Figura 2

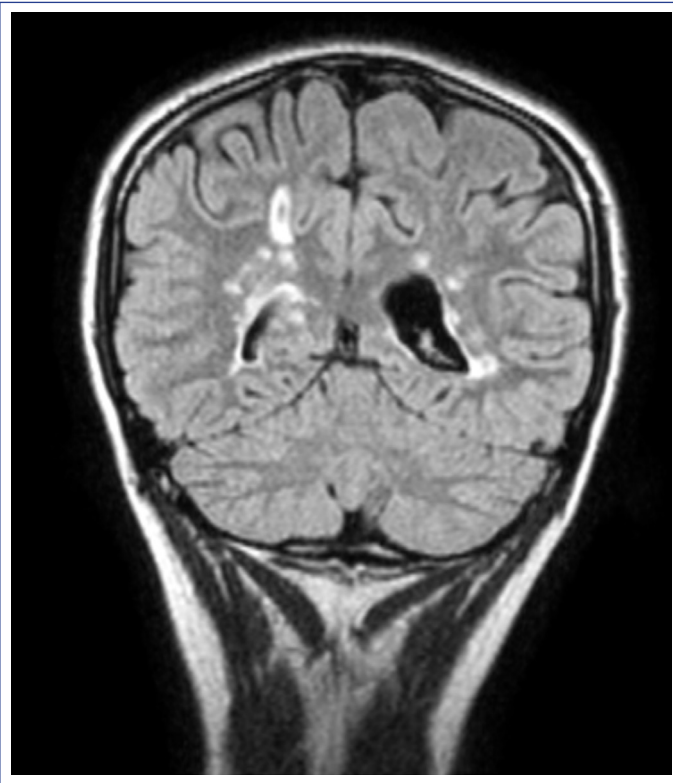


Figura 4

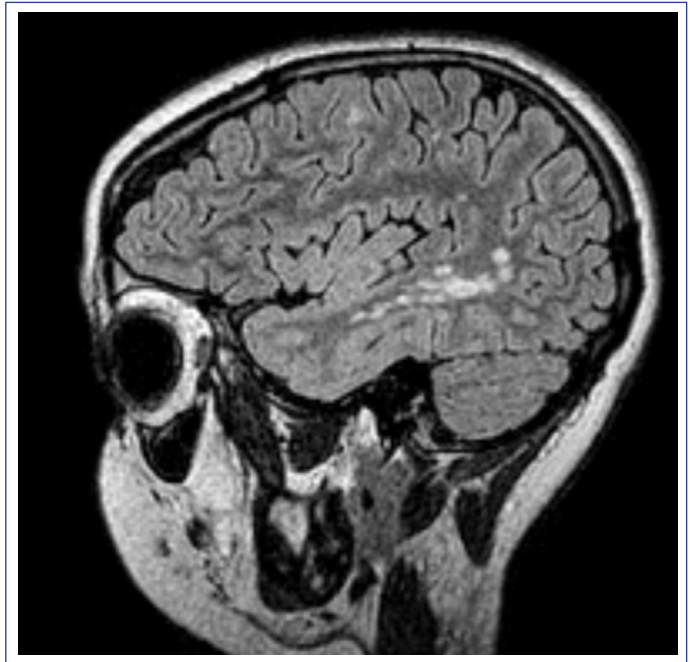


Figura 3

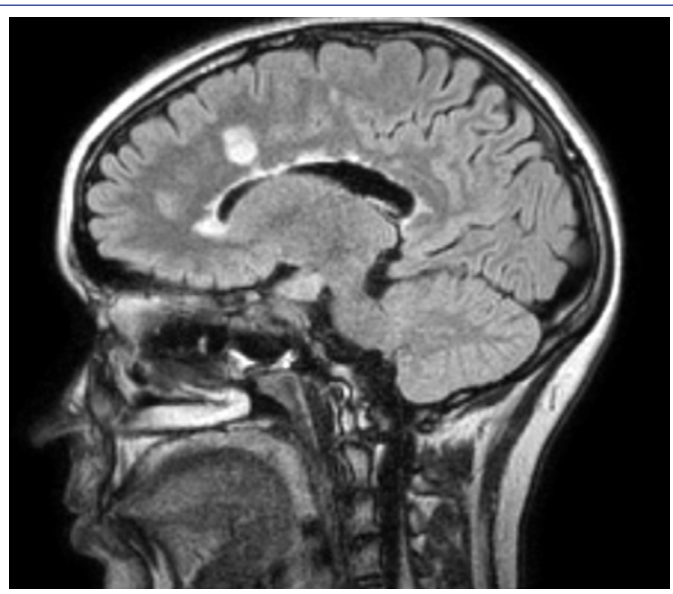
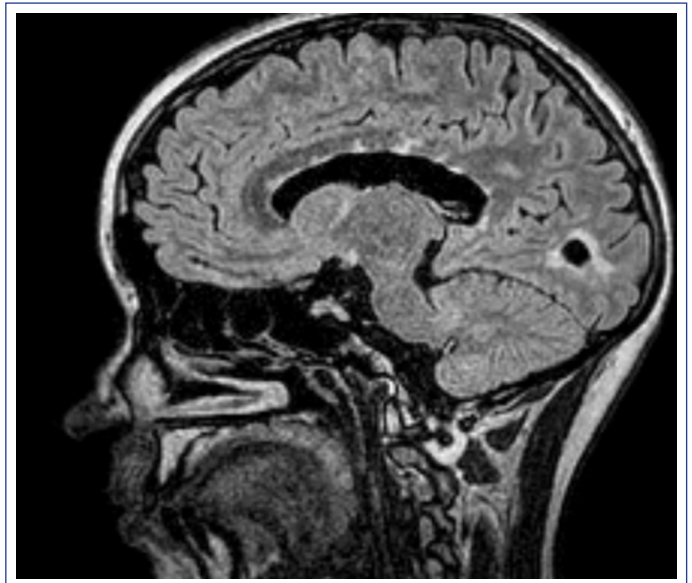


Figura 5



Mielite Flaccida Acuta: una diagnosi da non dimenticare in epoca post-poliomielite

Caterina Cecilia Lerosse ^{1,3}, Arianna Pranzetti ^{2,3}, Greta Troiani ^{2,3}, Gianluca Vergine ³

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria di Ferrara
2. Scuola di Specializzazione in Pediatria di Bologna, 3UO Pediatria Ospedale Infermi Rimini

Caso clinico

Bambina di 17 mesi giungeva alla nostra osservazione per una

“banale” gastroenterite, con febbre e vomito da 24 ore. Nei giorni successivi, a seguito della comparsa di lieve rigidità nucale, rifiuto alla deambulazione e tendenza all’assopimento venivano eseguiti in regime di urgenza TC encefalo, con esito negativo, e rachicentesi esplorativa che evidenziava liquor limpido, glicorachia, proteinorachia nei limiti di norma e 46 leucociti/mm³. In attesa del risultato del panel virale e del colturale si avviava terapia empirica con Ceftriaxone ed Aciclovir. A 36 ore, persistendo lo stato di abbattimento ed il rifiuto alla deambulazione si eseguiva RM encefalo e midollo che mostrava alterazione del segnale centro-midollare esteso lungo tutto il midollo spinale, con prevalente coinvolgimento della sostanza grigia, estesa cranialmente al ponte e al midollo allungato, aspetto rigonfio prevalentemente in corrispondenza del tratto cervicale e in prossimità del cono midollare (**Figura 6**). Il quadro clinico e radiologico erano compatibili con una mielite flaccida acuta (MFA) come ra-

ramente descritto in letteratura in epoca post-poliomielitica [1]. Per stabilirne l'eziologia venivano eseguiti emocoltura, urinocoltura, coprocoltura, ricerca di virus su feci e su liquor, esame batterioscopico e colturale su liquor, ricerca di virus e batteri atipici su aspirato nasofaringeo e sierologie virali estese, riscontrando come sola positività l'Adenovirus su feci. I rari casi descritti in letteratura sono stati trattati con immunoglobuline associate in alcuni casi allo steroide, senza tuttavia una concordanza univoca sul trattamento né chiara evidenza di efficacia di suddetta terapia [1]. In modelli murini il trattamento con steroide si è associato ad una peggior prognosi per incremento della carica virale [2]. Abbiamo pertanto deciso di somministrare immunoglobuline endovena con successivo lento miglioramento clinico. In particolare, si attestava miglioramento della motricità spontanea e ripresa della deambulazione senza ausili, con lieve iperlordosi lombare e recurvatio di ginocchio per stabilizzarsi. Al controllo neuroradiologico eseguito per mezzo di RM a 15 giorni di distanza persisteva un'iperintensità del segnale centro midollare in corrispondenza del tratto cervicale e a livello del cono midollare,

Figura 6. Sezione sagittale di midollo in sequenze STIR



Figura 7. Sezione sagittale di midollo in sequenza STIR



attenuata rispetto alla precedente, con anche riduzione dell'aspetto rigonfio del midollo (Figura 7). Alla valutazione clinica si confermava un progressivo miglioramento: la deambulazione era possibile senza ausili, si riduceva l'accentuazione della lordosi lombare, non era più presente la precedentemente descritta stabilizzazione in recurvatio del ginocchio. Il caso da noi riportato si presenta peculiare sotto diversi aspetti. In primo luogo, il quadro clinico della piccola non annovera l'ipo-evocabilità dei riflessi osteotendinei descritta di consueto in letteratura nei casi di MFA [1]. Riguardo l'eziologia, in nessuno dei campioni biologici esaminati è stato rilevato l'agente più notoriamente associato a tale diagnosi, ovvero l'enterovirus nei suoi diversi ceppi, mentre è stata riscontrata unicamente la positività fecale all'Adenovirus [1,3]. Infine, il miglioramento clinico pressoché completo è avvenuto già dopo pochi giorni di terapia con immunoglobuline ad alte dosi, al punto da non necessitare l'avvio di un programma di riabilitazione fisiatrica, laddove in letteratura sono invece stimati alti tassi di prevalenze di sequele residue e un lungo tempo di ripresa [4].

Bibliografia

- Murphy O.C., Messacar K., Benson L. et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):334-346. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32723-9. Epub 2020 Dec 23.
- Hopkins S. E., Elrick M. J., Messacar K.. Acute Flaccid Myelitis—Keys to Diagnosis, Questions About Treatment, and Future Directions. *JAMA Pediatrics*. Published online November 30, 2018
- Bitnun A. and Ann Yheh E. Acute Flaccid Paralysis and Enteroviral Infections. *Current Infectious Disease Reports* (2018) 20: 34 <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0641-x>
- Anderson E. W. et al. Acute flaccid myelitis in childhood: a retrospective cohort study. *European Journal of Neurology* (2017) 24: 1077-1083 doi: 10.1111/ene.13345

Sindrome HaNDL in paziente con integrazione genomica di HHV-6

Diana La Malfa ¹, Carlotta Biagi ², Marcello Lanari ²

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

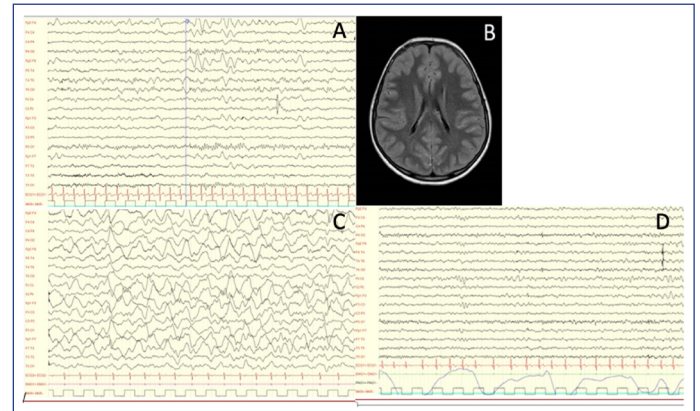
Introduzione

La sindrome HaNDL (Headache and transient Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis) è una rara condizione caratterizzata da episodi di simil-emicrania emiplegica (cefalea, afasia, stato confusionale, deficit neurologici focali e/o alterazioni del sensorio) associati a pleiocitosi liquorale (> 15 cel/μl) e proteinorachia, che si risolve spontaneamente entro tre mesi [1-2]. Esordisce perlopiù dopo la terza decade di vita, mentre i casi in età pediatrica sono rari. La diagnosi è di esclusione, in particolare vanno escluse infezioni o vasculiti del SNC, encefalite autoimmune, meningite asettica, stroke ed emicrania emiplegica. L'eziologia è sconosciuta, pur essendoci l'ipotesi di una disregolata risposta immunitaria secondaria ad infezioni pregresse in individui predisposti [3]. Riportiamo il primo caso in letteratura di sindrome HaNDL in un bambino con integrazione genomica di Herpesvirus umano 6 (ci-HHV6).

Caso clinico

Un ragazzo di 11 anni accedeva al nostro PS pediatrico per esordio improvviso di cefalea e stato confusionale con agitazione psico-motoria, disartria, emiparesi transitoria e disestesia dell'emisoma destro. In anamnesi un episodio di faringite febbrile tre settimane prima, trattato con amoxicillina, e un accesso in PS il giorno precedente per cefalea. All'esame obiettivo TC 38° C, parametri vitali nella norma, non segni di meningismo, presenti stato confusionale, disfasia e deficit focale dell'emisoma destro. TC encefalica ed esami ematici nella norma. Alla rachicentesi riscontro di pleiocitosi linfocitaria (591 cel/μl; 98.7% monomorfonucleati), iperproteinorachia (75 mg/dl) con glicorachia nella norma. Nel sospetto di meningo-encefalite veniva intrapresa terapia empirica con ceftriaxone ed aciclovir endovena. Dopo quattro ore completa risoluzione della sintomatologia. I colturali batterici su sangue e liquor erano negativi, così come la ricerca di micobatteri e cellule tumorali, per cui veniva interrotta la terapia antibiotica. La PCR per la ricerca dei principali patogeni virali era positiva per HHV-6 su liquor (2.246 copie/

ml) e su sangue (4.210.371 copie/ml). Per la presenza di 61.101 copie/ml di HHV6 su bulbo capillifero, veniva esclusa l'infezione acuta ed ipotizzata la ci-HHV6, confermata dalla successiva analisi dei trascritti di HHV6 su CSF e plasma. L'EEG eseguito la mattina seguente mostrava un'attività delta intermittente frontale (dx>sx). La RM encefalo evidenziava una diffusa impregnazione contrastografica degli spazi leptomeningei encefalici in assenza di lesioni vascolari (Figura 8). Considerata la sintomatologia, le caratteristiche del CSF e la RM veniva posto il sospetto di Sindrome HaNDL in paziente con ci-HHV6, confermato dalla completa normalizzazione di EEG e RM encefalo a 8 settimane di distanza.



ml) e su sangue (4.210.371 copie/ml). Per la presenza di 61.101 copie/ml di HHV6 su bulbo capillifero, veniva esclusa l'infezione acuta ed ipotizzata la ci-HHV6, confermata dalla successiva analisi dei trascritti di HHV6 su CSF e plasma. L'EEG eseguito la mattina seguente mostrava un'attività delta intermittente frontale (dx>sx). La RM encefalo evidenziava una diffusa impregnazione contrastografica degli spazi leptomeningei encefalici in assenza di lesioni vascolari (Figura 8). Considerata la sintomatologia, le caratteristiche del CSF e la RM veniva posto il sospetto di Sindrome HaNDL in paziente con ci-HHV6, confermato dalla completa normalizzazione di EEG e RM encefalo a 8 settimane di distanza.

Conclusioni

Il caso riportato è il primo caso di sindrome di HaNDL in un paziente con ci-HHV6. Le cellule dei pazienti con ci-HHV6 presentano un continuo stimolo pro-infiammatorio dato dalla produzione di IL-6 e IL-1b, citochine attivatrici dell'immunità adattativa [4]. Ipotizziamo che tale stimolo pro-infiammatorio, in associazione all'infezione virale pregressa, possa aver contribuito alla patogenesi della sindrome HaNDL nel nostro paziente.

Bibliografia

- Olsen J, Bes A, Lance James W et al. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2018; 38:1-211.
- Frediani F, Bussone G. Confusional state as first symptom of HaNDL syndrome. *Neurol Sci* 2015; 36 Suppl 1:71-4.
- Armstrong-Javors A, Krishnamoorthy K. HaNDL Syndrome: Case report and Literature Review. *J Child Neurol* 2019; 34:161-167.
- Gulve N, Frank C, Klepsch M et al. Chromosomal integration of HHV-6A during non-productive viral infection. *Sci Rep* 2017; 7:512.

A volte l'apparenza inganna... l'importanza della diagnosi differenziale

Chiara Del Bono ¹, Rosa Francavilla ², Chiara Ghizzi ²

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

2. Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi, Dipartimento Materno Infantile, AUSL Bologna

Caso clinico

M. è un ragazzo di 14 anni, emigrato dal Pakistan 2 anni fa, che accede in Pronto Soccorso per caduta accidentale dovuta a difficoltà alla deambulazione associata a lombalgia, insorte da circa un mese. All'esame obiettivo si riscontrano ipostenia e ipoestesia degli arti inferiori, per cui viene eseguita una radiografia del bacino e del rachide lombosacrale risultata negativa. Per la persistenza dei sintomi e comparsa di andatura atassica, viene eseguita una valutazione neurologica con riscontro di sindrome midollare atasso-spastica, paraparesi iperreflessica degli arti inferiori, ipoestesia e ipopallestesia con livello di sensibilità a T12 e deficit di sensibilità propriocettiva. Viene dunque richiesta una RMN dorso lombare con riscontro di neoformazione dell'arco posteriore di T9 con elevazione del segnale nelle sequenze T1 e T2 pesate ed impregnazione contrastografica, sospetta per osteoblastoma, con alterazione del segnale midollare nel tratto T8-T9 e stenosi foraminale T9-T10 (Figura 9); tale reperto viene confermato alla TC che mostra anche concomitanti aree di osteolisi (Figura 10). In ragione di tale riscontro viene avviata terapia steroidea antiedemigena e M. viene sottoposto a intervento chirurgico di decompressione del canale vertebrale mediante corpectomia, ricostruzione con cage e artrodesi. A completamento diagnostico, nonostante la negatività del test cutaneo alla tubercolina (TST) e del quantiferon test (IGRA), in considerazione della provenienza geografica del paziente e dell'assenza di esami istologici che confermino la diagnosi neoplastica, il pezzo operatorio viene sottoposto a PCR, esame istologico e colturale per Micobatterio Tuberculare con riscontro positivo al test PCR; viene dunque avviata la quadruplicata antitubercolare. Tale positività viene successivamente confermata anche dall'esame istologico e colturale. Alcuni giorni più tardi, approfondendo l'anamnesi in presenza del mediatore, emerge che, pochi mesi dopo il trasferimento in Italia, M. era risultato positivo al TST ma era sfuggito al follow-up.

Discussione

La tubercolosi (TBC) scheletrica, che ha più frequentemente localizzazione vertebrale, rappresenta dal 10 al 35% dei casi di TBC extrapolmonare, con tassi più alti tra coloro che sono migrati da aree endemiche verso paesi sviluppati, verosimilmente perché sottoposti a procedure di screening [1,2]. Risultati falsamente negativi del test IGRA e TST possono verificarsi a causa di diversi fattori, tra cui uno stato di immunodeficienza [3]. Prima dell'insorgenza della pandemia da SARS-CoV-2, la TBC era la malattia infettiva con mortalità più elevata con circa 1.5 milioni di morti all'anno; attualmente il tasso di notifica si è ridotto del 50% e la mortalità in aumento, a causa dello stravolgimento delle organizzazioni sanitarie, procurando mancate o ritardate diagnosi e perdita di pazienti al follow-up [4]. Occorre, pertanto, mantenere alta l'attenzione nella diagnosi della TBC anche in

Figura 9. RM Rachide dorso-lombare s/c mdc. Commento: Sequenza T1W_SPIR. Lesione espansiva, che destruttura l'arco posteriore di D9, con coinvolgimento dell'adiacente porzione somatica posteriore; essa è caratterizzata da elevazione del segnale nelle sequenze T1 e T2 pesate ed è dotata di impregnazione contrastografica. Si associa edema della spongiosa ossea del soma di T9, della spinosa di D8 e del processo articolare di destra di D10, con sfumato edema dei tessuti molli adiacenti. Concomita più modesta componente extra-ossea epidurale posteriore, estesa cranialmente sino a T8, che comprime l'astuccio durale adiacente, con area di alterato segnale midollare nel tratto T8-9. Stenosi foraminale T9-T10, bilateralmente.



Figura 10. TC rachide dorsale senza mdc. Commento: Tessuto neoformato solido che determina osteolisi dell'arco posteriore, delle apofisi trasverse, dei peduncoli, delle apofisi articolari e di parte del soma di T9. Il tessuto neoformato rigonfia all'osso e interrompe la corticale, diffondendo all'interno del canale vertebrale. È inoltre apprezzabile osteolisi da diffusione dell'estremo posteriore della IX costa di destra.



paesi a bassa incidenza.

Conclusione

Il presente caso clinico dimostra che è opportuno considerare la TBC nella diagnosi differenziale di una neof ormazione vertebrale soprattutto in pazienti provenienti da paesi ad alta endemia e non escludere tale diagnosi in presenza di TST o test IGRA negativi. Inoltre, la storia di M. pone l'attenzione sull'importanza di un'anamnesi completa, che costituisce una delle nuove sfide da affrontare nell'esercizio della professione medica in un mondo globalizzato.

Bibliografia

1. Peto H.M., Pratt R.H., Harrington T.A., et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1350.
2. Johansen I.S., Nielsen S.L., Hove M., et al. Characteristics and Clinical Outcome of Bone and Joint Tuberculosis From 1994 to 2011: A Retrospective Register-based Study in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug;61(4):554-62.
3. Sester M., Sotgiu G., Lange C. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(1):100.
4. Pai M., Kasaeva T., Swaminathan S.. Covid-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care— A Path to Recovery. *N Engl J Med*. 2022

Caso "familiare" di epilessia su base genetica (COL4A1)

Valerio Enrico ¹, Lombardi Francesca ², Giannotta Melania ³, Ghizzi Chiara ⁴

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater - Università degli Studi di Bologna
2. Dirigente Medico UOC di Pediatria, Ospedale Maggiore, Azienda AUSL di Bologna
3. Dirigente Medico UOC di Neuropsichiatria Infantile, ISNB, Bologna
4. Direttore UOC di Pediatria, Ospedale Maggiore, Azienda AUSL di Bologna

Casi clinici

H. è una bambina di 4 anni di origine marocchina, nata da genitori non consanguinei, portatrice della mutazione del gene COL4A1, condotta presso il nostro PS in elisoccorso per uno stato di male focale, trattato con midazolam ev con risoluzione clinica ed EEGrafica. La TC encefalo non ha mostrato alterazioni acute, H. è stata quindi trasferita presso il Reparto di Neuropsichiatria Infantile e, dopo stabilizzazione clinica, è stata dimessa in terapia con levetiracetam. La madre ha riferito un sospetto episodio critico precedente misconosciuto. In anamnesi H. ha avuto riscontro all'imaging fetale di dilatazione del ventricolo laterale sinistro ed emorragia cerebrale, reperti confermati all'eco e RM encefalo post-natale. Dal punto di vista clinico ha presentato un ritardo dello sviluppo psicomotorio ed emiparesi spastica destra. Le indagini genetiche hanno evidenziato una mutazione del gene COL4A1 in eterozigosi (ereditata dal padre apparentemente asintomatico), di cui anche la sorella F. di 3 anni è portatrice sintomatica. Quest'ultima, similmente, ha avuto diagnosi prenatale di dilatazione del ventricolo sinistro ed emorragia cerebrale, confermata all'eco e RM encefalo post-natale; comparabile alla sorella maggiore è stato anche lo sviluppo psicomotorio. F., per il verificarsi di alcuni episodi all'apparenza critici, di non univoca interpretazione anche dopo polisonnografia, è in terapia antie-

pilettica al bisogno con diazepam rettale. I genitori, in possesso di questo farmaco, non hanno riconosciuto gli episodi comiziali di H. come candidati alla sua somministrazione per insufficiente consapevolezza.

Discussione

Le varianti patogene di COL4A1/A2, con trasmissione AD, hanno una prevalenza di circa 2 ogni 100.000 nati vivi [1]. Tali mutazioni causano uno spettro di condizioni, la cui principale è la leucoencefalopatia vascolare familiare correlata a COL4A1 (ORPHA: 36.383; OMIM # 175.780). Questa è caratterizzata da malattia cerebrale dei piccoli vasi di diversa gravità, che si manifesta come leucoencefalopatia periventricolare diffusa, infarti lacunari, micro-emorragie, dilatazione degli spazi perivascolari, emorragie intracerebrali profonde e pencefalia. Clinicamente può determinare emiparesi infantili, convulsioni (le crisi focali ad esordio infantile, spesso complicate da stato epilettico e resistenza ai farmaci antiepilettici, sono il fenotipo neurologico più comune), ictus emorragico singolo o ricorrente, ictus ischemico ed emicranica isolata con aura. Vi è una variabile associazione con difetti oculari come la tortuosità arteriosa retinica e la cataratta congenita bilaterale; possono manifestarsi inoltre sindrome HANAC (angiopatia ereditaria, nefropatia, crampi muscolari, aneurismi cerebrali), fenomeno di Raynaud, emorragie alveolari, aritmie cardiache e anemia emolitica [2].

Conclusioni

Vista la loro patogenicità, le mutazioni di COL4A1/A2 dovrebbero essere ricercate sistematicamente in caso di reperti anormali suggestivi riscontrati in epoca fetale all'ecografia (ventricolomegalia, restrizione della crescita fetale e anomalia cerebellare) o alla RM (lesioni cerebrali emorragiche gravi e/o multifocali o ischemico-emorragiche). Sarebbe importante che i pediatri fornissero materiali educativi alle famiglie affinché siano istruite sulle possibili manifestazioni della malattia, come epilessia e ictus, e sulla loro gestione [3]. Inoltre, in queste famiglie dovrebbe essere impostato un adeguato follow-up.

Bibliografia

1. Itai T, Miyatake S, Taguri M et al. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* 2021;58:505-513.
2. Zagaglia S, Selch C, Radic Nisevic J et al. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *Neurology* 2018;91:e2078-e2088.
3. Boyce D, McGee S, Shank L et al. Epilepsy and related challenges in children with COL4A1 and COL4A2 mutations: A Gould syndrome patient registry. *Epilepsy Behav*. 2021 Dec;125:108365

Occhio alla macchia

Zago Alessandro ¹, Diplotti Laura ²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste
2. IRCCS materno infantile Burlo Garofolo

Caso clinico

B.T. è un paziente di 2 anni affetto da sindrome di Sturge Weber (SW) di tipo 1, giunto all'attenzione della struttura complessa di Oculistica all'età di 5 mesi (Figura 11). Al momento della vi-

Figura 11. Aspetto clinico del paziente



sita presentava ampia malformazione capillaro-venosa cutanea facciale tipo port-wine stain coinvolgente la regione perioculare sinistra ed emi-ipertrofia dell'arto superiore destro; e assumeva politerapia per epilessia farmaco-resistente focale caratterizzata da clonie a carico dell'emisoma di destra, in quadro di malformazioni vascolari cerebrali (evidenza all'RM con mdc di aumento dell'ampiezza delle cavità ventricolari, ipotrofia dell'emisfero di sinistra, aspetto prominente della vascolarizzazione corticale dell'emisfero di sinistra). Veniva posta diagnosi di glaucoma congenito (bilaterale a esordio asincrono, inizialmente ben controllato con terapia topica oculare ipotonizzante, e successivamente sottoposto a trabeculotomia ab externo bilaterale per progressivo rialzo dei valori pressori oculari).

Discussione

La SW è una rara (1/20.000-50.000) sindrome congenita neuro-cutanea, dovuta ad una mutazione mosaico del gene GCNA che codifica per una proteina G associata a recettore implicata nello sviluppo vascolare fetale [1-2]. Si caratterizza per la presenza di malformazioni vascolari che colpiscono:

- **Cute:** malformazioni capillari ("port wine stains"), angiomi piani metamerizzati lungo le branche oftalmica e mascellare del nervo trigemino, presenti alla nascita, uni- o bi-laterali, rosa nel lattante, poi rosso vinoso e purpureo;
- **Sistema nervoso centrale:** angiomi leptomeningei, malformazioni dei plessi coroidei (fino a segni di atrofia cerebrale). L'epilessia precoce rappresenta la principale manifestazione neurologica della SW, generalmente di tipo clonico e controlaterale alla lesione cerebrale, e spesso si associa ad emiparesi o emiplegia progressiva, eventi stroke-like, disturbi comportamentali e del neurosviluppo.
- **Occhio:** glaucoma ad angolo aperto, nel 30-70% dei pazienti affetti da SW, congenito nel 60% dei casi, spesso farmacoresistente, richiede correzione chirurgica; emangiomi coroidei (di tipo diffuso nel 20-70% dei casi); malformazioni episclerali e congiuntivali [3].

La diagnosi di SW è suggerita dalla presenza della caratteristica malformazione capillaro-venosa cutanea facciale tipo port-wine stain. In caso di sospetto diagnostico è indicato approfondimento con visita dermatologica, neurologica, oculistica e RM cerebrale con mdc per escludere la presenza di complicanze. La diagnosi

precoce e il trattamento tempestivo delle complicanze sono infatti fondamentali per migliorare la prognosi quoad valetudinem dei piccoli pazienti.

Conclusioni

- La presenza di angiomi "sospetti" tipo port-wine stain in un neonato devono indirizzare il pediatra a fare diagnosi di SWS;
- la presa in carico di un paziente affetto da SWS è multidisciplinare;
- tra le possibili complicanze associate alla SWS, il glaucoma è frequente, ha insorgenza precoce (generalmente congenito), clinica spesso silente all'esordio, e, se non diagnosticato precocemente e trattato tempestivamente, può portare alla cecità.

Bibliografia

1. Usman Javaid . Muhammad Hassaan Ali . Samreen Jamal . Nadeem Hafeez Butt Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome Int Ophthalmol
2. Anne M. Comi; Sturge-Weber syndrome
3. Thomas D. Patrianakos, DO Karina Nagao, MD, David S. Walton, MD Surgical Management of Glaucoma With the Sturge Weber Syndrome

Una misteriosa miastenia

Arianna Traunero

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste

Caso clinico

Conosciamo Ada, 7 anni, per l'insorgenza da qualche settimana di faticabilità, diplopia fluttuante e ptosi palpebrale. All'esame neurologico si rilevano debolezza/esauribilità nella prova contro sforzo della muscolatura cervicale e ptosi (maggiore a sinistra) durante la fissazione laterale, in assenza di deficit di forza o esauribilità della restante muscolatura cranica e degli altri distretti muscolari. Sulla base della clinica e dei reperti elettroencefalografici (risposta patologica alla stimolazione ripetitiva del solo muscolo orbicolare delle palpebre) si pone diagnosi di miastenia oculo-cervicale, pur con sierologia autoanticorpale negativa (ricercati gli anticorpi contro AchR, Musk, recettore rianodinico, titina, LRP4). Gli esami ematici, la TC torace e l'ecografia addominale escludono un'origine paraneoplastica del disturbo. Si avvia terapia con l'inibitore dell'acetilcolinesterasi e nelle 2 settimane successive Ada non lamenta più diplopia né franca ptosi, persiste solo un lieve deficit contro massimo sforzo nell'estensione del capo. Durante la titolazione presenta talvolta vomiti ed addominalgia, inquadrati come effetti colinergici della piridostigmina. Dopo 10 giorni compaiono instabilità posturale, debolezza muscolare e offuscamento del visus, che recedono dopo l'assunzione del farmaco. Alla rivalutazione clinica si documenta una difficoltà nella marcia in tandem per la presenza di lateropulsioni senza preferenza di lato, tetraiperreflessia, segno di Babinski, diplopia nello sguardo verso l'alto e ipostenia della muscolatura cervicale. Data la comparsa di segni di sofferenza del I motoneurone si programma un RM encefalo. Viene inoltre aumentata la posologia della piridostigmina e avviato il prednisone, con conseguente miglioramento della marcia e della forza, risoluzione della diplopia, ma persistenza dei segni piramidali. La RM encefalo rivela una lesione espansiva di dimensioni cospicue compatibile con glioma del tronco, che occupa ponte e

midollo allungato, comprime le strutture circostanti (mesencefalo, cervelletto, IV ventricolo, arteria basilare), provoca impegno tonsillare in forame occipitale ed idrocefalo triventricolare.

Discussione

La miastenia gravis è una patologia autoimmune conosciuta come possibile manifestazione paraneoplastica di un timoma [1], tuttavia è riportata in letteratura anche una possibile relazione con neoplasie extra-timiche, come effetto di un meccanismo di disregolazione immunitaria [2]. Questo caso è singolare perché l'associazione con una neoplasia localizzata a livello encefalico di solito non è descritta; inoltre l'aumentato rischio tumorale sembra riguardare prevalentemente forme di miastenia a insorgenza tardiva, trattate con immunosoppressori e con timoma associato [3,4]. Non vi sono dunque certezze di una sua sicura correlazione con un disturbo della placca neuromuscolare.

La RM encefalo si è resa necessaria per la comparsa di segni di sofferenza del I motoneurone, incongrui con una patologia neurologica periferica. Segni/sintomi non coerenti con la disfunzione di un sistema -in questo caso la placca neuromuscolare- impongono accertamenti in più direzioni -in questo caso l'encefalo. In quest'ottica, la giovane età di Ada, l'associazione con una neoplasia "non canonica" e l'assenza di autoanticorpi ci ha portato a considerare anche una possibile forma su base genetica (anche se non vi è familiarità), per cui sono in corso accertamenti per escludere una sindrome miastenica congenita post-sinaptica.

Bibliografia

1. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):1023-36.
2. Levin N, Abramsky O, Lossos A et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2005 Oct 15;237(1-2):39-43.
3. Citterio A, Beghi E, Millul A et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *J Neurol.* 2009 Aug;256(8):1221-7.
4. Verwijst J, Westerberg E, Punga AR. Cancer in myasthenia gravis subtypes in relation to immunosuppressive treatment and acetylcholine receptor antibodies: A Swedish nationwide register study. *Eur J Neurol.* 2021 May;28(5):1706-1715.

Non credo ai miei occhi! Un caso di anisocoria

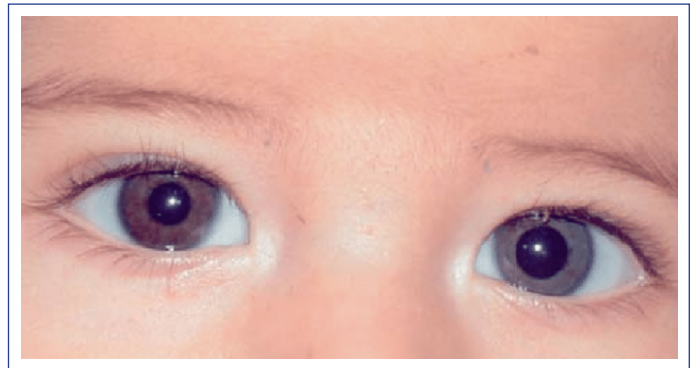
Carolina Bondi ¹, Ilaria Filareto ¹, Francesca Lami ², Lorenzo Iughetti ^{1,3}

1. Scuola di specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. UOC di Pediatria, Dipartimento Integrato Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena
3. UOC di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Caso clinico

C, XY 3 mesi, veniva condotto in PS per dispnea in corso di bronchiolite. In anamnesi: nato a 35+3w da TCU per emorragia uterina in placenta previa centrale da gravidanza gemellare normodecorsa. Per depressione cardiorespiratoria alla nascita ed EII moderata sottoposto a ipotermia terapeutica. In follow-up neurologico per GMH bilaterale. All'EO riscontro di PV stabili

Figura 12. Caso di anisocoria.

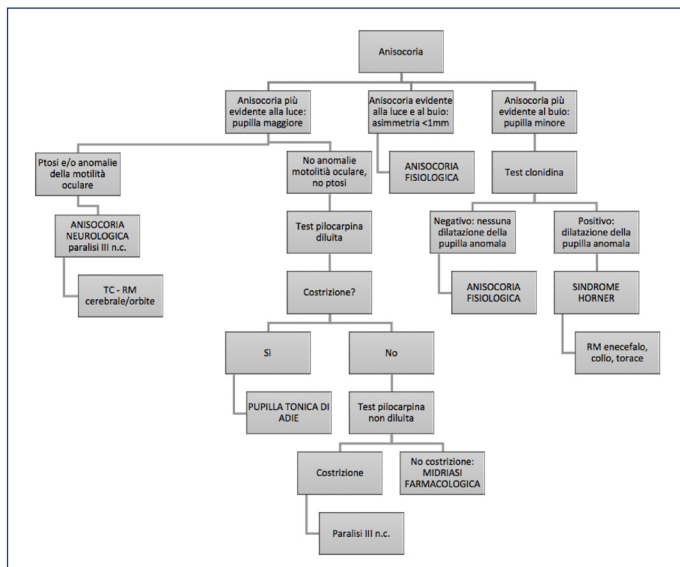


in aria ambiente, tachidispnea. In reparto veniva impostata aerosolterapia con salbutamolo e ipratropio bromuro, corticosteroide e antibiotico ad ampio spettro per os. In seconda giornata di degenza improvvisa comparsa di midriasi fissa dell'OS con pupilla iporeagente in assenza di anomalie della motilità oculare, di ptosi e con restante EON nella norma (Figura 12). Non storia di trauma. L'anisocoria fisiologica veniva esclusa per l'insorgenza acuta e per la presenza di differenza superiore ad 1 mm tra i due diametri pupillari. La clinica non era suggestiva di una eziologia neurologica ma, in considerazione dell'anamnesi, era possibile escludere eventi iperacuti solo procedendo con esami quali FOO e TC encefalo. Tuttavia un'attenta anamnesi farmacologica ha portato ad ipotizzare un'anisocoria indotta da ipratropio bromuro. Nelle 12 ore successive alla sospensione del farmaco la midriasi si è progressivamente risolta ponendo conferma al nostro sospetto diagnostico.

Discussione

L'anisocoria, la disuguaglianza del diametro pupillare, si riscontra in numerose condizioni patologiche di pertinenza oftalmologica e non. La dimensione e la reattività pupillare dipendono dall'attività antagonista dei muscoli sfintere e dilatatore dell'iride innervati, rispettivamente, dalle fibre del sistema parasimpatico e simpatico. L'ipratropio bromuro, derivato dell'acetilcolina ad azione anticolinergica, causa midriasi unilaterale, principalmente a causa dell'uso di maschera non perfettamente adattabile al viso durante l'erogazione aerosolica, condizione frequente in età pediatrica. L'effetto dell'ipratropio sulla motilità pupillare si estingue nella maggior parte dei casi in 24 ore. Sono stati descritti rari casi a risoluzione ritardata, avvenuta a settimane dalla sospensione del farmaco. Nonostante l'eziopatogenesi dell'anisocoria sia generalmente benigna, il percorso diagnostico differenziale induce la necessità di escludere, in prima istanza, lesioni a carico del SNC. In genere, l'assenza di segni e sintomi evocativi di anomalie del SNC e l'integrità del sensorio permettono di escludere con buona probabilità le temute cause neurologiche (anisocoria secondaria a compromissione funzionale del III n.c. oculomotore associata ad esempio a compressione aneurismatica o tumorale, erniazione tentoriale, lesioni del basicranio, meningopatia...). Un danno a carico delle fibre pupillari del III n.c. si associa anche al danno delle fibre motorie, per tale motivo è piuttosto raro che una midriasi possa essere, da sola, manifestazione di danno a carico del nervo oculomotore. È quindi fondamentale ricercare all'esame obiettivo eventuali deficit della motilità oculare e ptosi palpebrale. Nella scelta dell'iter più appropriato può essere d'aiuto utilizzare un algoritmo diagnostico (Figura 13). In conclusio-

Figura 13. Algoritmo diagnostico dell'anisocoria



ne risulta determinante ricordare il possibile nesso di causalità fra terapia con ipratropio bromuro e anisocoria improvvisa. Non sottovalutare mai come una corretta anamnesi farmacologica in alcune occasioni può proteggere il paziente da danni iatrogeni associati all'esposizione a inutili radiazioni ionizzanti.

Quel deficit che non ti aspetti: 'occhio' a uno strabismo acuto

Martina Buttera¹, Lucia Corso¹, Riccardo Filice¹, Mattia De Agostini¹, Marianna Di Martino¹, Chiara Zavaglio¹, Elisa Caramaschi², Laura Lucaccioni², Diego Biondini³, Lorenzo Iughetti^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
2. U.O.C di Pediatria, Azienda ospedaliero-universitaria di Modena, Modena
3. U.O.C di Chirurgia Pediatrica, Azienda ospedaliero-universitaria di Modena, Modena

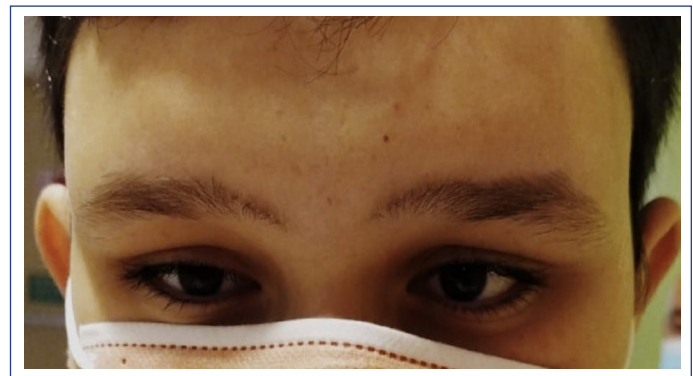
Introduzione

L'encefalopatia di Wernicke (EW) è una manifestazione neurologica acuta data dal deficit di tiamina, generalmente correlata all'abuso etilico. Tuttavia, è noto che essa possa manifestarsi anche nella popolazione pediatrica con eziologie differenti: malnutrizione, digiuno ed emesi prolungati, neoplasie, procedure chirurgiche per il trattamento dell'obesità, deficit di magnesio e alterazioni del gene SLC19A3 che codifica per il trasportatore-2 della tiamina [1]. La triade clinica caratteristica, riscontrabile in solo il 10% dei pazienti, comprende alterazioni dello stato mentale, atassia ed oftalmoplegia. L'EW è un'emergenza medica che richiede tempestivo trattamento con alte dosi di tiamina per evitare deficit neurologici irreversibili.

Caso clinico

XY, 11 anni, BMI 58 kg/m² (SDS 4.01), iperteso, veniva ricoverato per coliche biliari e vomito persistente da 2 settimane, correlabili all'inizio di un regime alimentare ipocalorico. Durante la degenza, in attesa dell'intervento di colecistectomia, presen-

Figura 14. Strabismo convergente in esordio acuto di EW.



tava persistenza di emesi e ipoalimentazione. In quindicesima giornata di ricovero si procedeva all'intervento chirurgico senza complicanze intra o peri-operatorie. A 24 ore dall'intervento però, in corso di digiuno post-operatorio, compariva strabismo acuto convergente (Figura 14) con paresi dello sguardo orizzontale bilaterale, ipovisione monoculare alterna, nistagmo orizzontale e diplopia [2]. Il paziente risultava apiretico, senza cefalea né ulteriori deficit neurologici. Si programmavano TAC e RMN encefalo in urgenza, risultate negative. Gli esami ematochimici e la ricerca di autoanticorpi per encefalite autoimmune su siero erano nella norma. L'EEG escludeva anomalie epilettiformi. La valutazione oculistica non depondeva per patologia oftalmologica. Alla luce della negatività degli accertamenti laboratoristici-strumentali e considerata l'emesi prolungata, l'ipoalimentazione e la malnutrizione, si poneva sospetto di EW. Veniva dunque avviata immediatamente terapia con tiamina ad alto dosaggio EV (200 mg x 3 volte/die per 5 giorni) [3], previa raccolta di campione ematico per il dosaggio vitaminico basale. A poche ore dall'inizio della terapia si assisteva ad un netto miglioramento del quadro clinico (Figura 15), con completa risoluzione dello strabismo e della diplopia e minima persistenza di nistagmo. Contestualmente si assisteva ad un miglioramento generale delle condizioni psico-fisiche del paziente, con ripresa di buona appetenza e deambulazione autonoma. Si poneva quindi diagnosi ex-adiuvantibus di EW, con indicazione a proseguire la supplementazione domiciliare di tiamina per via orale con progressivo decalage. Pochi giorni dopo la dimissione arrivava conferma laboratoristica di deficit di tiamina: 18 ng/ml (v.n. 32-95 ng/ml). Alla rivalutazione clinica a 40 giorni persistevano fini scosse di nistagmo, maggiori in visione monoculare e presenza di tremori

Figura 15. Miglioramento dello strabismo nei primi giorni di terapia



alle estremità nel mantenimento del tono. Il paziente è tutt'ora in follow-up neurologico pediatrico e nutrizionale.

Conclusioni

L'EW è un'emergenza medica. La diagnosi ed il trattamento tempestivo aumentano le possibilità di buona prognosi nel lungo periodo. Di contro, il ritardo diagnostico-terapeutico può condurre a deficit neurologici irreversibili e talora ad exitus. I dati in letteratura suggeriscono che il 50-60% dei pazienti adeguatamente trattati mostrano completa risoluzione di segni e sintomi [4]. Da qui l'importanza di sospettare tale deficit anche in età pediatrica e di mettere in atto tempestiva supplementazione vitaminica.

Bibliografia

1. Forno A, Cunha B, Luís C et al. Wernicke Encephalopathy in Children. *Neurol Clin Pract*. 2021 Oct;11(5): e777-e780.
2. Longmuir R, Lee AG, Rouleau J. Visual loss due to Wernicke syndrome following gastric bypass. *Semin Ophthalmol*. 2007 Jan-Mar;22(1):13-9.
3. Kühn AL, Hertel F, Boulanger T, Diederich NJ. Vitamin B1 in the treatment of Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis after gastroplasty. *J Clin Neurosci*. 2012 Sep;19(9):1303-5.
4. Lallas M, Desai J. Wernicke encephalopathy in children and adolescents. *World J Pediatr*. 2014 Nov;10(4):293-8. Epub 2014 Dec 17.