

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (6° parte)

PARMAPEDIATRIA2022

Segni di lato e fischi per fiaschi: l'occhio vede ciò che la mente conosce

Monica Gessaroli¹, Ilaria Mattia¹, Rosa Francavilla², Gabriele Bronzetti³, Andrea Pession^{1,4}, Chiara Ghizzi²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna.
2. Dipartimento di Pediatria, Ospedale Maggiore, Bologna.
3. Cardiologia Pediatrica e Cardiocirurgia Pediatrica, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna.
4. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna.

Caso clinico

Philip, paziente di 13 anni, nato a Bologna, giunge in Pronto Soccorso generale per sintomatologia inizialmente inquadrata come dolore, ipostenia e disreflessia a livello della mano destra e del piede destro. Alla luce della omolateralità dei sintomi, nel sospetto di un evento vascolare acuto è stato avviato subito l'iter diagnostico per stroke. Philip è stato sottoposto a TC encefalo multimodale e angioTC dei vasi cerebrali in urgenza, che hanno escluso eventi vascolari acuti. Il ragazzo è stato quindi trasferito in Pediatria. A una anamnesi più approfondita, è emersa una storia di febbre, tosse e diarrea nelle due settimane precedenti, con successiva persistenza di febbricola ed artralgie. All'esame obiettivo, i sintomi di lato sono stati interpretati come artrite reattiva delle mani, dei piedi e della caviglia di destra. Gli esami ematici hanno mostrato indici di flogosi aumentati (PCR 10.9 mg/dL e VES 109 mm/h), sierconversione del titolo antistreptolisinico (TAS) di 1.104 U/ml e di Ab antiDNAsi b streptococcica di 1.070 UI/ml. Una visita cardiologica ha evidenziato un'insufficienza mitralica moderata con multipli jet all'ecocardiogramma. La diagnosi di recente infezione da Streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEGA), unitamente a poliartrite e cardite (criteri maggiori), febbre ed aumento degli indici di flogosi (criteri minori), hanno consentito di porre diagnosi di malattia reumatica certa secondo i criteri dell'American Heart Association (AHA) del 2015 per aree ad alto rischio [1] (Tabella 1). È stata pertanto impostata terapia con amoxicillina, ibuprofene e steroide con beneficio. Dopo una breve degenza, Philip ora è a casa, sta bene e proseguirà la profilassi con benzilpenicillina per evitare recidive in futuro.

Discussione

Le linee guida AHA definiscono ad alto rischio di malattia reumatica i Paesi con incidenza annuale maggiore di 2/100.000 bambini/anno [1]. In Emilia-Romagna il tasso di malattia reumatica con e senza interessamento cardiaco è rispettivamente pari a 0.8-2.4/100.000 e a 1.5-3.8/100.000 bambini/anno [2-4]. In considerazione della incidenza di patologia nella nostra regione, il percorso diagnostico di un bambino con storia di infezione a carico delle vie aeree superiori, febbre, artrite e rialzo degli indici di flogosi dovrebbe sempre considerare l'ipotesi di malattia reumatica [4]. Nel nostro caso, la scarsa valorizzazione delle caratteristiche suddette ha comportato l'applicazione di un algoritmo diagnostico inappropriato, portando all'esecuzione di una

Tabella 1. Criteri di Jones, revisione 2015

	Popolazione a basso rischio (incidenza MR ≤ 2/100.000/aa RHD ≤ 1/1.000/aa)	Popolazione a medio-alto rischio (tutte le altre popolazioni)
Criteri maggiori	Cardite: • Clinica • Subclinica (criteri ECO)	Cardite: • Clinica • Subclinica (criteri ECO)
	Artrite: • Solo poliartrite	Artrite: • Poliartrite o monoartrite asettica o poliartralgia
	Corea di Sydenham	Corea di Sydenham
	Noduli sottocutanei	Noduli sottocutanei
	Eritema marginato	Eritema marginato
Criteri minori	Monoartrite o poliartralgia (solo in assenza di poliartrite)	Monoartralgia (solo in assenza di poliartrite)
	Febbre con TC ≥ 38.5°C • TC orale, timpanica o rettale	Febbre con TC ≥ 38°C • TC orale, timpanica o retta
	VES ≥ 60 mm nella 1° ora PCR ≥ 3 mg/dL	VES ≥ 30 mm nella 1° ora PCR ≥ 3 mg/dL
	PR lungo per età all'ECG (in assenza di cardite)	PR lungo per età all'ECG (in assenza di cardite)
Malattia Reumatica Definita : dimostrata infezione da SBEGA • Malattia Reumatica 1° episodio : 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore + 2 minori • Malattia Reumatica Ricorrente : 2 criteri maggiori o 1 maggiore + 2 minori o 3 minori		

indagine radiologica ad alto rischio radiobiologico. Inoltre, ha ritardato l'esecuzione di indagini cardiologiche con importanti ricadute in termini di morbilità e mortalità [2]. Risulta quindi importante sensibilizzare i professionisti dell'adulto, ai quali spesso afferisce la popolazione pediatrica adolescenziale, sulle problematiche tipiche dell'età pediatrica, comprese le problematiche più rare ma altamente probabili, attraverso divulgazione e confronto con l'ambito pediatrico. Il bambino, qualunque età abbia, non può essere considerato un piccolo adulto.

Bibliografia

1. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 May 19;131(20):1806-18.
2. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):713-722.

3. Agenzia Sanitaria Sociale e Regionale della Regione Emilia-Romagna. Faringotonsillite in età pediatrica: linea guida regionale. 2015; dossier 253: ISSN 1591-223X.

4. Fabi M, Calicchia M, Miniaci A, et al. Carditis in Acute Rheumatic Fever in a High-Income and Moderate-Risk Country. *J Pediatr.* 2019 Dec;215:187-191.

Stato immunitario e risposta alle vaccinazioni in bambini con artrite idiopatica giovanile in terapia con DMARDs tradizionali e farmaci biotecnologici

Chiara Sandalo, Angela Miniaci, Andrea Pession

IRCCS Sant'Orsola di Bologna Pediatria Pession

Obiettivi

I pazienti affetti da patologia reumatologica presentano un aumentato rischio infettivo in quanto queste malattie sono di per sé associate ad alterazioni immunologiche per il processo patologico in atto. Le terapie immunomodulanti utilizzate potrebbero ulteriormente aumentare questo rischio, conducendo i bambini verso uno stato di immunosoppressione [1]. I possibili effetti immunosoppressivi dati dall'associazione tra artrite idiopatica giovanile stessa e il suo trattamento sono ancora poco chiari [2]. L'obiettivo dello studio è di valutare l'assetto immunologico di pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile in terapia con DMARDs convenzionali e biologici attraverso l'esecuzione delle sottopopolazioni linfocitarie estese e il dosaggio delle immunoglobuline sieriche, e di stabilire lo stato vaccinale del paziente analizzando l'attestato vaccinale aggiornato e dosando i livelli sierici degli anticorpi anti-vaccini.

Metodi

La popolazione dello studio è costituita da 16 pazienti. I criteri di inclusione nello studio prevedono che il bambino sia affetto da AIG, di età compresa fra i 2 e i 18 anni, in terapia con DMARDs e/o farmaci biologici. Sono esclusi pazienti affetti da AIG in terapia con FANS o sottoposti a iniezioni intra-articolari di steroidi. Per ciascun bambino sono considerate le seguenti variabili: dati demografici, vaccinazioni eseguite secondo l'attestato vaccinale aggiornato, sottopopolazioni linfocitarie estese, immunoglobuline sieriche e livelli degli anticorpi antidifterite, antitetano, antipertosse, anti-HBV, anti-morbillo, anti-parotite, anti-rosolia, anti-varicella.

Risultati

Le variabili che presentano una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo sano sono i linfociti T CD3+CD4-CD8-TCR alfa/beta+, i linfociti T helper effector memory, i linfociti T regolatori, i linfociti T citotossici naive, i linfociti T citotossici central memory, i linfociti T citotossici effector memory, i linfociti B totali, i linfociti B BCD21+ low e i linfociti B transitional. I risultati ottenuti sono riassunti nella tabella (Tabella 2). Relativamente alla risposta anticorpale alle vaccinazioni dei pazienti, 14 bambini (87.5%) hanno sviluppato una concentrazione anticorpale considerata protettiva per la Rosolia e la Parotite; 15 pazienti (93.8%) per il Morbillo; 8 pazienti (50.0%) per il tetano; 12 pazienti (75.0%) per la difterite e 10 pazienti (62.5%) per l'Epatite B. Tutti e sette i pazienti vaccinati

per il VZV hanno sviluppato un livello anticorpale considerato protettivo. I dati esposti sono riassunti in tabella (Tabella 3). Sono emerse delle differenze anche dal confronto tra i diversi sottogruppi di trattamento.

Conclusioni

In conclusione si può affermare come i bambini considerati nello studio non presentino un quadro di immunosoppressione. Tuttavia, sono presenti alcune lievi alterazioni che allontanano il valore della media di specifiche sottopopolazioni linfocitarie dal range di normalità e che testimoniano la presenza di una disregolazione del sistema immunitario. Risulta particolarmente complesso distinguere quando l'alterazione è correlata alla patogenesi della malattia autoimmune e quando è correlata al trattamento in atto.

Relativamente alla copertura vaccinale, i bambini dello studio mostrano un rapporto rischio-beneficio favorevole alla vaccinazione.

Emerge la complessità dell'argomento trattato che necessita di ulteriori approfondimenti.

Bibliografia

- Glück T, Kiefmann B, Grohmann M et Al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* 1 agosto 2005;32(8):1473-80.
- Nagy A, Mosdosi B, Simon D et Al. Peripheral Blood Lymphocyte Analysis in Oligo- and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Receiving Methotrexate or Adalimumab Therapy: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr.* 10 dicembre 2020;8:614354.

Esordio di artrite idiopatica giovanile in paziente di due anni

Laura Nicoletti¹, Chiara Sodini¹, Sara Monaco¹, Dodi Icilio², Susanna Esposito¹

- Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Parma, UOC Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;
- UOC Pediatria Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Caso clinico

G., bambina di 2 anni, veniva ricoverata per tumefazione del piede sinistro con rifiuto all'appoggio, associata a febbre. Agli esami ematici si evidenziava leucocitosi neutrofila (N 20.360/uL) e rialzo degli indici di flogosi (PCR 57.5 mg/L). All'ecografia modesto versamento articolare tibio-astragalico. Nel sospetto di artrite settica, veniva somministrata terapia antibiotica e antinfiammatoria con defervescenza, netto miglioramento dei valori ematochimici, normalizzazione ecografica e parallela ripresa della deambulazione. Gli esami di approfondimento mostravano una VES aumentata, rialzo delle proteine di fase acuta all'elettroforesi, con ANA reflex nella norma. G. veniva quindi dimessa al domicilio. Dodici giorni dopo si ripresentava con febbre e rifiuto alla deambulazione: le ecografie seriate mostravano un coinvolgimento artritico dell'articolazione coxo-femorale sinistra, falda liquida nella borsa sovrarotulea sinistra e entesite del tendine perineale sinistro. Gli esami ematici mostravano leucocitosi neutrofila, rialzo della PCR, piastrinosi, rialzo del fibrino-

Tabella 2. Confronto delle medie dei valori delle diverse sottopopolazioni linfocitarie tra il campione dei pazienti dello studio e il campione di riferimento della letteratura

Variabile	Casi dello studio		Riferimento		t-test p
	Valore	DS	Valore	DS	
Linfociti (10 ⁹ /L)	2,3875	0,8421045	2,4125	0,08062258	0,90198
CD3+ (PAN T) %	69,25	6,329823	70,1875	2,587631	59448
CD3+ (PAN T) (10 ⁹ /L)	1,645625	0,5974507	1,7	0,121106	0,69313
CD3+CD4-CD8-TCR alfa/beta+ %	1,033333	0,3535534	2,111111	0,3333333	0,00008
CD3+CD4+ (Helper) %	40,75	5,938574	38,375	2,217356	0,14075
CD3+CD4+ (Helper) (10 ⁹ /L)	0,94225	0,2492612	0,9625	0,06191392	0,70501
CD4+CD45RA+CCR7+ (naive) %	59,70625	9,646102	62,75	5,767726	0,11093
CD4+CD45RA-CCR7+ (central memory) %	30,525	8,526625	26,25	7,995832	0,06356
CD4+CD45RA-CCR7- (effector memory) %	10,15	4,620245	2,625	0,8062258	0,00000
T regolatori CD4+CD127+CCR7+CD25++ %	5,8125	1,641899	8,375	0,6191392	0,00002
CD3+CD8+ %	22,5625	5,691734	24,125	1,147461	0,30522
CD8+CD45RA+CCR7+ (naive) %	53,33125	13,1543	42,3125	3,754442	0,00868
CD8+CD45RA-CCR7+ (central memory) %	6,29375	2,738727	3,125	0,5	0,00040
CD8+CD45RA+CCR7- (late effector) %	23,4375	10,67688	24	1,549193	0,83232
CD8+CD45RA-CCR7- (effector memory) %	17,3125	5,016224	23,8125	3,390551	0,00061
CD56+CD16+CD3- (NK)	12,4375	4,396495	10,9375	3,33604	0,32523
CD19+ (PAN B) %	17,36563	4,548153	12,6875	1,621471	0,00094
CD19+ (PAN B) (10⁹/L)	0,4234375	0,2079795	0,303125	0,05262683	0,01751
BnaiveCD19+IgD+CD27- %	74,4375	8,326414	74,125	3,159641	0,89925
BmemoryswitchedCD19+IgD+CD27+ %	8,9125	4,758133	7,625	1,408309	0,32743
BCD21+low (CD19+CD21+ICD38-) %	3,19375	2,007143	4,625	0,6191392	0,01920
Btransitional (CD19+IgM++CD38++) %	3,625	1,736855	6,6875	2,120338	0,00003
CD3+/gamma+delta+ %	5,8125	3,410156	6,25	1	0,62071
IgG	1082,063	206,8927	995,0125	66,56375	0,13216
IgM	123	48,86171	97,83938	3,50614	0,06161
IgA	143,75	66,46954	114,8875	13,35315	0,12024

geno e iperferritinemia. Il coinvolgimento appariva ora sistemico con polisierosite, presenza di falda liquida nel cavo del Douglas e minimo scollamento pericardico. In corso di ricovero compariva inoltre esantema maculopapulare eritematoso di arti inferiori e tronco. Il quadro clinico suggeriva una artrite idiopatica giovanile sistemica per cui, previa esecuzione di aspirato midollare, è stata avviata terapia con Metilprednisolone ev (2 mg/kg/die in monodose) per un totale di quattro dosi. La terapia steroidea è stata ben tollerata, con diminuzione degli indici di infiammazione e con completa risoluzione della sintomatologia algica. Gli approfondimenti hanno mostrato negatività di fattore reumatoide, anticorpi anticitrullina e dell'HLA B-27. L'esame oculistico è risultato nella norma. Attualmente la piccola è in follow-up

presso Centro di reumatologia pediatrica e in terapia corticosteroidea orale. Non ha più manifestato sintomi, gli ultimi esami di controllo eseguiti hanno mostrato persistenza di piastrinosi e di valori elevati di VES.

Discussione

L'artrite idiopatica giovanile racchiude un gruppo clinicamente eterogeneo di artriti di causa sconosciuta, che esordiscono prima dei 16 anni di età. L'attuale classificazione identifica sette forme cliniche differenti sulla base delle caratteristiche cliniche e di laboratorio che si evidenziano nei primi 6 mesi di malattia. La diagnosi è basata sul criterio di esclusione: la diagnosi differenziale è posta con patologie infettive, malattie maligne, febbre reuma-

Tabella 3. Statistica descrittiva: numero di pazienti protetti o non protetti per ogni specifico vaccino in base al livello anticorpale sviluppato

Tipo di anticorpi	N pz protetti	N pz protetti (%)	N pz borderline	N pz borderline (%)	N pz non protetti	N pz non protetti (%)
IgG anti Rosolia	14	87,5	0	0,0	2	12,5
IgG anti Parotite	14	87,5	1	6,3	1	6,3
IgG anti Morbillo	15	93,8	0	0,0	1	6,3
IgG anti tossina tetanica	8	50,0	0	0,0	8	50,0
IgG anti tossina difterica	12	75,0	0	0,0	4	25,0
Ab anti HBs	10	62,5	0	0,0	6	37,5
IgG anti VZV*	7	100,0	0	0,0	0	0,0

tica, patologie connettivali, LES, Kawasaki, vasculiti sistemiche, MICI, sindromi autoinfiammatorie. La terapia si basa sull'uso di FANS, costisonici, farmaci antireumatici e farmaci biologici [1,2].

Bibliografia

1. Giancane G, Consolaro A, Lanni S. et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Rheumatol Ther. 2016;3:187-207.
2. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011 Jun 18;377:2138-49.

Quando l'infiammazione divampa ... spegniamola con le Ig

Cammarata Giulia¹, Sandoni Marcello¹, Di Biase Anna Rita², Lucaccioni Laura², Iughetti Lorenzo^{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.

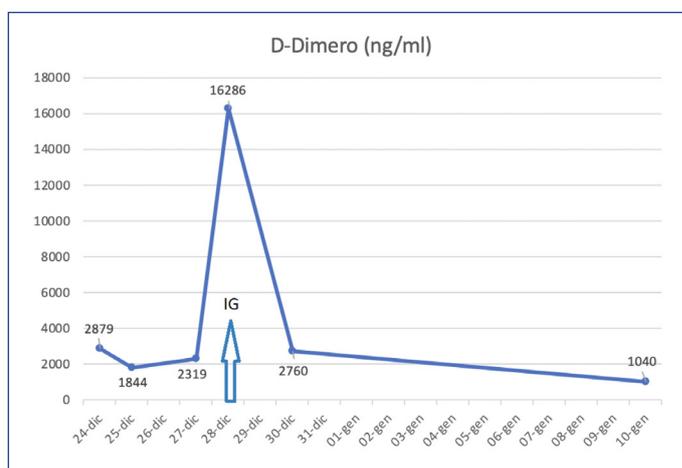
Introduzione

Il management delle infezioni da COVID-19 nei lattanti non è ancora standardizzato e si basa sulle esperienze cliniche dei singoli centri e dei pochi dati a supporto presenti in letteratura. Presentiamo il caso di XX, lattante di 2 mesi, condotta per febbre (TC max 38.5°C) dal giorno stesso e rinite. Alimentazione esclusiva al seno ben tollerata, alvo e diuresi regolari. Madre con riscontro di positività per SARS-CoV2 il giorno precedente l'accesso. In APP ricovero a 20 giorni di vita per bronchiolite da VRS-B con necessità di supporto respiratorio in HFNC per 8 giorni. All'arrivo buone condizioni generali e di idratazione, cute mazzata, PV stabili in aria ambiente (SpO₂ 100%, FC 160 bpm), RC <2". TC 38.2°C. Obiettività cardiorespiratoria nella norma. Buon tono e reattività. FA normotesa. Lo stick urine risultava negativo. TNF per SARS-CoV2, positivo. In relazione al quadro clinico ed all'età, veniva disposto ricovero per osservazione. In prima giornata di ricovero, data la persistenza di febbre, venivano eseguiti esami ematici comprensivi di indici di flogosi coinvolti nell'infezione da SARS-CoV2: PCR negativa; D-Dimero 2.879 ng/ml; IL-6 8.1 pg/ml; ferritina 729 ng/ml; trigliceridi 272 mg/dl; emocoltura al picco febbrile poi risultata positiva per S. epidermidis, considerata come verosimile contaminante. In seconda giornata, seppure in assenza di sintomi respiratori,

Tabella 4

24-dic	D-Dimero (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	Ferritina (ng/ml)	Trigliceridi (mg/dl)	PCR (mg/dl)
24-dic	2.879	8,1	729	272	0,2
25-dic	1.844				
27-dic	2.319	8,6	664	486	0,2
28-dic	16.286	12,4	971	233	0,2
30-dic	2.760	4,8	711	526	0,2
10-gen	1040				

Figura 1



eseguita ecografia toracica con riscontro di lieve sindrome interstiziale (LUS 2) al campo polmonare basale di destra posteriormente [1]. Dopo iniziale miglioramento degli esami bioumorali, in quinta giornata, netto incremento degli indici di flogosi (Tabella 4 e Figura 1): D-Dimero 16.286 ng/ml; IL-6 12.4 pg/ml; ferritina 971 ng/ml; trigliceridi 233 mg/dl; PCR negativa (eseguiti a distanza dal pasto). Eseguiti RX torace ed ecocardiografia, nei limiti. In ragione dell'età della paziente, richiesta consulenza ematologica che, in assenza di sintomatologia, non poneva indicazione ad intraprendere terapia anticoagulante. Nel sospetto di iniziale quadro di flogosi sistemica, seppur in assenza di franca sintomatologia, somministrate Ig vena 2 gr/kg, ben tollerate. A 48 ore dalla somministrazione miglioramento degli indici di flogosi: D-Dimero 2.760 ng/ml; IL-6 4.8 pg/ml; ferritina 711 ng/ml;

trigliceridi 526 mg/dl; PCR negativa. Dimessa in nona giornata, stabilmente apiretica dalla seconda giornata, asintomatica. Ripetuto TNF per Sars-CoV2 in settima giornata, positivo; riscontro di primo tampone negativo in 16° giornata. Agli esami ematici eseguiti in continuità di ricovero, ulteriore riduzione dei valori di D-Dimero (1.040 ng/ml).

Conclusioni

Lo stretto monitoraggio clinico-laboratoristico è essenziale nei lattanti di età <6 mesi per la possibilità di evoluzione a quadri severi e ancora poco conosciuti [2]. L'elevazione degli indici di flogosi tra cui D-Dimero ed IL-6 correlano con una peggiore prognosi [3]. La sicurezza e l'esperienza nell'utilizzo delle Ig vena nei bambini con sindromi infiammatorie sistemiche (Kawasaki e MIS-C), per la loro azione immunomodulante [4], ci hanno indotto a considerare il loro utilizzo empirico in questa paziente. Ulteriori studi saranno necessari per verificare il loro effettivo beneficio e standardizzare il trattamento in questa fascia d'età.

Bibliografia

1. Marlos Melo Martins, Arnaldo Prata-Barbosa & Antônio José Ledo Alves da Cunha (2021) Update on SARS-CoV-2 infection in children, Paediatrics and International Child Health, 41:1, 56-64, DOI: 10.1080/20469047.2021.1888026
2. N.Parri & A. M. Magistà & F.Marchetti et al, Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks 3 June 2020 European Journal of Pediatrics (2020) 179:1315–1323
3. González-Damrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, et al. Pediatric Critical Care and COVID-19 Pediatric Critical Care and COVID-19. Pediatrics. 2020;146(3):e20201766
4. M. Fabi 1, E. Filice 1,* , C. Biagi et al, Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Children: One Year after the Onset of the Pandemic in a High-Incidence Area, Viruses 2021, 13, 2022.

Non dire ematoma se “nel sacco” c'è di più

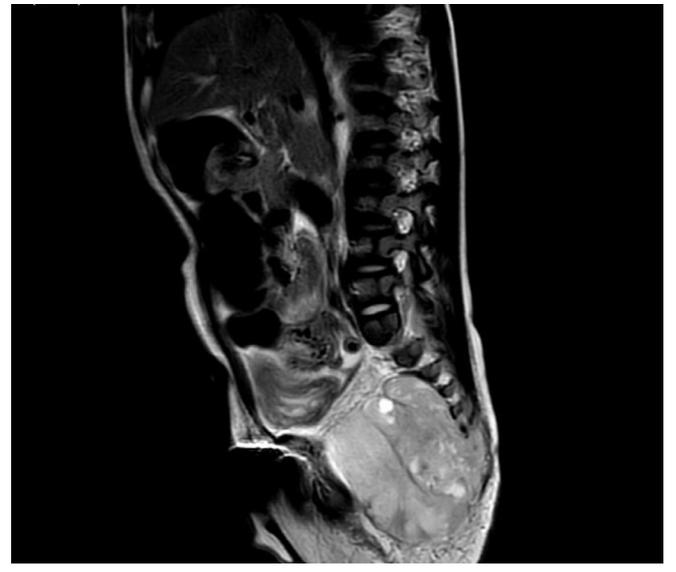
Federica Liguori¹, Agnese Maria Addeo², Giulia Macchini³

1. Università degli studi di Roma La Sapienza
2. Università degli studi di Ferrara
3. PS-OBI-Astanteria pediatrica AORN Santobono-Pausilipon

Caso clinico

Descriviamo il caso di D., 1 anno e 4 mesi, che accedeva presso il Pronto Soccorso del nostro ospedale per insorgenza di pallore e pianto lamentoso dopo evacuazione profusa di feci. G. era stato visitato per stipsi ostinata presso altro presidio ospedaliero, ed era stato dimesso a domicilio dopo aver praticato ecografia addome (riferita nella norma) e clistere con successiva evacuazione. In anamnesi stipsi da 7 giorni in trattamento con macrogol e trauma coccigeo risalente a 7 giorni prima per caduta dal letto, per cui aveva eseguito Rx del tratto lombo-sacrale e consulenza ortopedica, risultate nella norma. Alla nostra valutazione il piccolo si presentava in condizioni cliniche discrete, cute pallida e sollevabile in pliche, mucose asciutte, pianto con poche lacrime. L'addome era meteorico, teso e diffusamente dolente e si evidenziava una tumefazione di consistenza dura di circa 7 x 7cm nella regione sacro-coccigea, con cute sovrastante indenne. Restante obiettività nella norma. Iniziava così reidratazione endovenosa

Figura 2. RMN che evidenzia nel piccolo bacino adiacente il sacro-coccige presenza di processo occupante spazio di circa 75,6 mm dl x 50 mm dap x 53 mm dt, presenza di propaggine che avvolge il coccige penetrando nel canale sacrale.



con SF e nel sospetto di perforazione intestinale causata dall'esecuzione del clistere, eseguiva Rx diretta addome, che evidenziava marcata coprostasi e piccoli livelli idroaerei diffusi in assenza di aria libera. Per il quadro anamnestico di stipsi ostinata associato a trauma sacro-coccigeo, e la voluminosa tumefazione sacrale veniva praticato nuovo esame ecografico addominale, che metteva in evidenza la presenza di una massa solida rotondeggiante di 5 x 5 x 4 cm nello scavo retto vescicale esercitante effetto massa, con sovradistensione vescicale. G. veniva quindi ricoverato nel sospetto di massa di natura neoplastica per eseguire imaging di II livello (TAC e RMN, vedi Figura 2), che confermavano il sospetto diagnostico, evidenziando una neoformazione solida disomogenea in sede presacro-coccigea penetrante nel canale sacrale, travisata per ematoma sacro coccigeo post-traumatico, e due piccole lesioni polmonari. Nelle successive ore dal ricovero iniziava a presentare parestesie agli arti inferiori e difficoltà deambulatoria, per cui operato d'urgenza, eseguiva biopsia con diagnosi di Yolk Sac Tumor.

Discussione

I tumori del sacco vitellino sono tumori primitivi a cellule germinali [1], insorgono comunemente nelle gonadi, ma possono avere anche localizzazione extragonadica [2], soprattutto nei bambini sotto i 3 anni d'età come nel caso del nostro paziente. La diagnosi può essere suggerita da aumentati livelli sierici di alfafetoproteina [3]. Il quadro clinico in caso di localizzazione sacro-coccigea è caratterizzato da tumefazione, stipsi, dolori, infezione delle vie urinarie e disturbi sfinterici. La TC e/o la RM completano le informazioni ottenute attraverso l'ecografia e sono esami indispensabili per porre diagnosi. L'insorgenza di stipsi ostinata, anche in una storia di stipsi cronica in trattamento, va quindi sempre indagata, soprattutto se associata ad altri sintomi come ritenzione urinaria, in quanto può sottendere una patologia neoplastica che obbliga ad eseguire una rapida diagnosi ed iniziare trattamento adeguato.

Bibliografia

1. Arumugam D, Thandavarayan P, Chidambaram L, Boj S, Marudasa-lam S. Primary Nasopharyngeal Yolk Sac Tumor: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2016 May;10(5):ED06-7
2. Stang A, Trabert B, Wentzensen N, Cook MB, Rusner C, Oosterhuis JW, McGlynn KA. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. *Int J Androl.* 2012 Aug;35(4):616-25.
3. Ugazio A.G., Kliegman R, Stanton, St. Geme, Schor, Behrman, *Pediatria di Nelson* 19° edizione 2013 Ed. Elsevier, cap 497

Tumori (non così) rari: un caso di Klinefelteratoma

Giulia Fiumana¹, Sara Rizzi², Roberta Burnelli^{2,3}, Lorenzo Iughetti^{1,4}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia;
2. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara;
3. U.O. Pediatria, AOU Sant'Anna di Ferrara;
4. U.O. Pediatria, AOU Policlinico di Modena

Caso clinico

XXY è un ragazzo che riceve la diagnosi di Sindrome di Klinefelter a 13 anni, indagato per riscontro materno di mancato sviluppo testicolare e iniziale ginecomastia.

A 16 anni si reca in PS per febbricola e tosse stizzosa da circa un mese, trattata con ciclo di antibiotico terapia senza beneficio; eseguito un Rx torace che mostra una voluminosa massa parenchimale a carico del polmone di destra, confermata alla TC torace (Figura 3) che descrive una "estesa massa dell'emitorace destro di 10 x 12 x 15 cm a limiti netti e regolari, struttura disomogenea prevalentemente solida, con calcificazioni amorfe e piccole aree di densità adiposa, disomogeneo enhancement, non mostra segni di infiltrazione e chiari rapporti con strutture mediastiniche e pericardiche; minima compressione delle camere cardiache di destra". Vengono eseguiti quindi esami ematici (AFP 44.342 ng/ml, BHCG 3.1 mUI/ml, LDH 238 U/l), ecografia testicolare (negativa) e istologia su biopsia con ago sottile che mostra un teratoma maturo, con sospetta presenza di foci di tumore a cellule germinali non germinomatoso maligno data l'elevazione dei markers tumorali. Viene pertanto trattato secondo protocollo AIEOP TCGM 2004 con 4 cicli PEB come chemioterapia neoadiuvante e successiva chirurgia ablativa (rimandata viste le dimensioni della massa). Prima di iniziare il trattamento eseguita raccolta di liquido seminale per la crioconservazione dei gameti, risultato azoospermico. Viene asportato radicalmente un teratoma trifillico immaturo contenuto nella pseudocapsula (Figura 4). Il dosaggio di AFP risulta in incremento nel post-operatorio, per cui viene rivalutato lo stato di malattia e formulata la diagnosi di ricaduta nella sede primitiva. Si procede quindi al trattamento con 3 cicli ICE, con raccolta e reinfusione di PBSC e regolare decorso post-TMO. Attualmente il paziente è in remissione completa, frequenta l'università e ha pubblicato un brano rap sulla sua lotta contro il cancro.

Discussione

La sindrome di Klinefelter è l'alterazione più frequente dei cromosomi sessuali, con un'incidenza di 1:600 e una diagnosi in solo il 40% dei casi. I pazienti hanno un rischio di tumore pari

Figura 3. TC torace

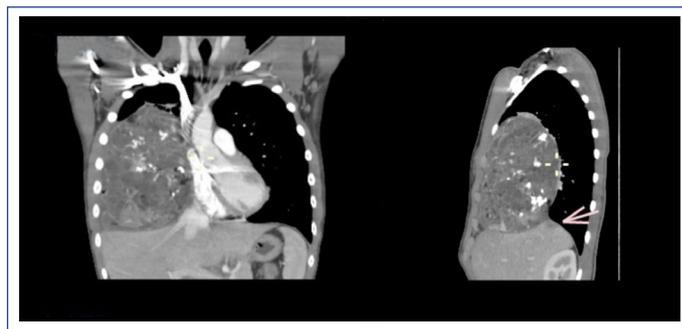


Figura 4. Pezzo operatorio



a quello della popolazione generale, ma aumentato per alcune neoplasie rare come il tumore mammario e i tumori a cellule germinali extragonadici (eGCT). In particolare, gli eGCT sono più frequenti nei pazienti con Klinefelter nella fascia di età 15-19 anni e localizzazione mediastinica, con istologia di germinoma, teratoma e GCT misto non seminomatoso [1]. La sindrome di Klinefelter è presente in 1/3 degli uomini con tumore germinale mediastinico, per cui è consigliato indagare questa condizione in tutti i casi di GCT localizzati nel mediastino. Non esistono protocolli di sorveglianza specifica per monitorare lo sviluppo di GCT nei portatori di Klinefelter, nonostante il rischio relativo di sviluppare questo tipo di neoplasia rispetto alla popolazione generale sia stimato di 20-50 volte superiore [2]. Le cause di questo aumentato rischio non sono chiare, ma seguendo la teoria della trasformazione maligna di elementi germinali residui dall'embriogenesi, nei pazienti con Klinefelter l'aumento dei livelli di gonadotropine, conseguenti alla ridotta o assente spermiogenesi, potrebbe stimolare il microambiente timico in cui possono allocarsi cellule germinali primordiali, fino alla trasformazione maligna [3].

Bibliografia

1. Bonouvrie K, van der Werff ten Bosch J, van den Akker M, Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature, *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2020
2. Williams L, Pankratz N, Lane J et al, Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: A report from the Children's Oncology Group, *Cancer*, 2018
3. Oosterhuis J.W. and Looijenga L.H.J., Mediastinal germ cell tumors: many questions and perhaps an answer, *The Journal of Clinical Investigation*, 2020

“Think Pink test”

Nicole Pini¹, Ilaria Boiani¹, Sara Vandelli¹, Nives Melli², Giovanni Palazzi³, Giancarlo Gargano², Lorenzo Iughetti^{1,3}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
2. U.O. Neonatologia, IRCCS ASMN, Reggio Emilia
3. Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Caso clinico

XX, maschio, caucasico, nasce a 34 + 2 settimane di età gestazionale, da taglio cesareo elettivo per alterazione dei flussi e IUGR, in gravidanza complicata da diabete mellito gestazionale in terapia insulinica. Peso alla nascita 1.700 g (SGA). CMV salivare negativo. In prima giornata compare iperbilirubinemia, persistente nei giorni seguenti e prevalentemente indiretta (max 18.8 mg/dl in quinta giornata, di cui indiretta 17.7 mg/dl), con incrementi >5 mg/dl in 24h e riduzione transitoria con fototerapia, per cui risultano necessari cicli ripetuti. Nel sospetto di ittero patologico si procede a indagini diagnostiche. All'emocromo non policitemia, indici di flogosi ed emocoltura negativi, esame urine nella norma. A ecografia cerebrale non segni di emorragia. TSH nella norma. Indici di emolisi positivi (LDH aumentato, aptoglobina <1 mg/dl), reticolocitosi. Test di Coombs diretto negativo, madre e figlio di gruppo 0 (+). Dosaggio di G6-PDH ed elettroforesi dell'emoglobina nella norma. Striscio periferico: numerosi sferociti e discreta policromasia delle emazie. Si pone dunque il sospetto di sferocitosi ereditaria (SE), confermato da Pink test positivo (89%). A completamento: esami di funzionalità epatica (lieve aumento di GOT e γ -GT) ed ecografia addome (nella norma). A 10 giorni compare anemia con necessità di trasfusioni di emazie concentrate. Data l'assenza di familiarità per SE, nel sospetto di mutazione de novo, eseguite indagini genetiche, attualmente in corso di refertazione.

Discussione

La SE è la prima causa di anemia emolitica non immune nella popolazione caucasica, dovuta a mutazione nel 75% dei casi a trasmissione autosomica dominante, nel 25% autosomica recessiva o de novo [1] (Tabella 5). Nella SE si alterano proteine di membrana o del citoscheletro responsabili del mantenimento della forma dell'eritrocita (Figura 5), per cui le interazioni tra membrana e citoscheletro si modificano e si formano eritrociti sferici, poco deformabili, che vengono sequestrati e distrutti nella milza (Figura 6). Questo causa la triade: ittero, anemia, splenomegalia [1]. Si ha ampia variabilità fenotipica, e nel neonato la principale manifestazione è l'ittero, mentre l'anemia spesso compare dopo la prima settimana di vita [2]. Nel neonato con iperbilirubinemia indiretta il sospetto di SE è alto in presenza di familiarità, ma l'anamnesi negativa non la esclude, laddove vi siano emolisi non immune, reticolocitosi e sferociti allo striscio periferico. In 1/3 dei neonati con SE gli sferociti non sono però prominenti allo striscio [2]. La conferma si ha tramite Pink test (variante di test di lisi al glicerolo, positivo se emolisi >28%), test delle resistenze osmotiche, o EMA binding test. L'analisi genetica va fatta in assenza di familiarità [2]. I test delle resistenze osmotiche sono meno affidabili nei primi 6 mesi e se negativi vanno ripetuti [3]. La terapia prevede fototerapia ed exsanguinotrasfu-

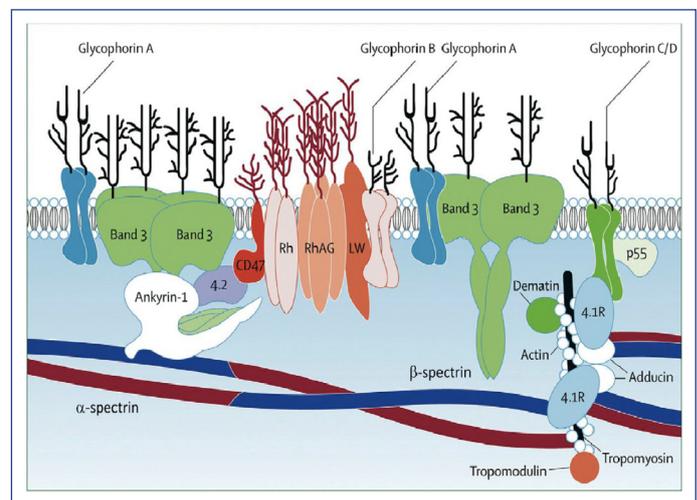
Tabella 5. Proteine della membrana eritrocitaria coinvolte in SE e modalità di trasmissione delle mutazioni.

Modificato da: Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):1107-14. doi: 10.1542/peds.2014-3516. PMID: 26009624; PMCID: PMC4444801.

Mutazioni genetiche nella sferocitosi ereditaria					
Proteina	Gene	Locus genico	Casi di SE (%)	Gravità	Ereditarietà
Anchirina-1	ANK1	8p11.2	40-50	Da lieve a moderata	Autosomica dominante
Banda 3	SLC4A1	17q21	20-35	Da lieve a moderata	Autosomica dominante
β -spectrina	SPTB	14q3-24.1	15-30	Da lieve a moderata	Autosomica dominante
α -spectrina	SPTA1	1q22-23	<5	Severa	Autosomica recessiva
Proteina 4.2	EPB42	15q15-21	<5	Da lieve a moderata	Autosomica recessiva

Figura 5. Schema della struttura della membrana eritrocitaria. La porzione superiore rappresenta la superficie esterna del globulo rosso, separata dalle strutture interne dal doppio strato fosfolipidico. Le proteine mutate nella SE sono anchirina-1, banda 3, β -spectrina, α -spectrina, proteina 4.2.

Tratto da: Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):1107-14. doi: 10.1542/peds.2014-3516. PMID: 26009624; PMCID: PMC4444801.



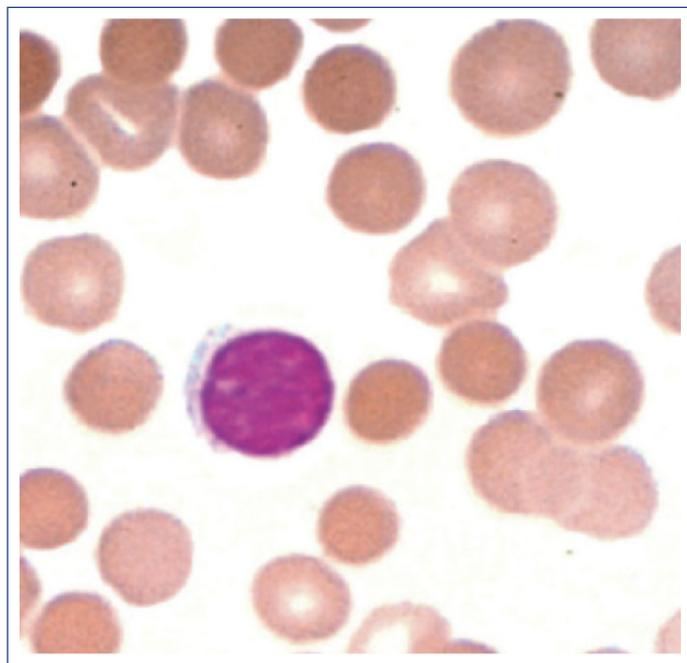
sione per ridurre la bilirubinemia e prevenire il danno neurologico, trasfusioni di emazie concentrate se anemia, eventuale EPO ricombinante nei primi 6 mesi per ridurre il carico trasfusionale. Le principali complicanze sono crisi emolitiche, crisi aplastiche in corso di infezione da Parvovirus B19 e coelitiasi. La splenectomia è indicata nelle forme moderate/gravi o gravi e, per l'aumentato rischio di sepsi, dopo i 6 anni. La colecistectomia è indicata in coelitiasi sintomatica [1,2]. Concludendo, in caso di ittero emolitico non immune nel neonato si deve sempre sospettare la SE.

Bibliografia

1. C. Bibalo. Quando la sferocitosi incontra il chirurgo. *Medico e Bam-*

Figura 6. Sferociti nel sangue periferico.

Tratto da: C. Bibalo. Quando la sferocitosi incontra il chirurgo. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2015;18(6) https://www.medicoebambino.com/?id=CCO1506_10.html



bino pagine elettroniche 2015;18(6) https://www.medicoebambino.com/?id=CCO1506_10.html

2. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):1107-14. doi: 10.1542/peds.2014-3516. PMID: 26009624; PMCID: PMC4444801

3. D. Ursi, MS. Valentino. Un'anemia emolitica da sferocitosi ereditaria. *Medico e Bambino casi indimenticabili di pediatria ambulatoriale* 2021;40(3):193-195

“Cistite eosinofila: una misteriosa, curiosa e sconosciuta causa di ematuria nel bambino”

Lucrezia Lisco¹, Cristina Malaventura²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria di Ferrara
2. Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

A. giunge alla nostra attenzione all'età di 2 anni e 10 mesi in regime di urgenza per riferita macroematuria isolata intermittente da alcuni giorni (riferita dal personale scolastico emissione di urine “scure”). A. si presenta apiretico e in buone condizioni generali, non ha edemi né altri sintomi o segni di malattia; la sua PA è < 90° centile per sesso, età e altezza con FC ai limiti superiori per età (125 bpm). Non lamenta sintomi urinari o dolore addominale. In anamnesi, viene riferito un episodio di faringodinia e febbre 10 giorni prima, in occasione del quale è stato eseguito un tampone per lo Streptococco risultato negativo, e viene negata dalla madre familiarità per patologie renali e/o sordità. In PS le urine appaiono limpide, color giallo paglierino, lo stick urine risulta positivo per sangue (++++) in assenza di leucocituria e proteinuria. Agli esami ematici emerge una anemia microcitica (Hb 7.7 g/dl, MCV 63 fl) con ipereosinofilia (eosinofili 1.980/mmc),

gli indici di flogosi sono negativi e la funzionalità renale è nella norma (creatinina 0.29 mg/dl; clearance della creatinina 166 ml/min sec Schwartz). L'ecografia addominale esclude masse renali e/o anomalie vescicali e non mostra segni diretti ed indiretti di nefrolitiasi. Successivamente si esegue determinazione delle frazioni C3 e C4 del complemento, dosaggio delle IgA totali e degli ANA e TAS che risultano nella norma; si evidenzia ferrocarenza (saturazione della transferrina 3%), si esclude la malattia celiaca e un sanguinamento intestinale occulto. L'esame al microscopio ottico evidenzia emazie >90% monomorfe in assenza di cilindri eritrocitari. Il quadro clinico orienta verso un sanguinamento urologico con anemia ferrocarenziale per la quale inizia supplementazione marziale. Dopo esclusione di ipercalcemia e iperuricemia, coagulopatie, infezione-parassitosi vescicale, per il persistere del sanguinamento con microematuria intervallata ad episodi ricorrenti di macroematuria (urine scure tipo “Thè carico”, talvolta a “lavatura di carne”) in assenza di sintomi o segni associati, a distanza di circa 4 mesi, A. viene sottoposto a cistoscopia con evidenza di mucosa vescicale intensamente congesta e facilmente sanguinante alla semplice distensione idrodinamica. L'esame istologico mostra edema e lieve flogosi del corion a discreta componente mastocitaria (28 mastociti CD 117+ per hpf) con associati granulociti eosinofili anche degranulati consentendo la diagnosi di cistite eosinofila interstiziale. Sono stati eseguiti vari cicli di terapia (cetirizina, betametassone, montelukast) senza beneficio e una valutazione allergologica che ha escluso segni di atopia. La cistite eosinofila è una condizione rara, descritta per la prima volta da Brown nel 1960 [1]; si tratta di un processo auto-limitante, che non comporta danni alla funzionalità renale o vescicale. Sembra sia dovuta allo stimolo da parte di un antigene che richiama eosinofili mediati da IgE nella parete vescicale con conseguente degranolazione mastocitaria; questo processo porta a rilascio di mediatori di infiammazione all'interno della parete vescicale. Si presenta solitamente con disuria, ematuria, dolore sovrapubico e talvolta ritenzione urinaria ma può essere anche asintomatica. In genere i pazienti hanno una storia allergica e all'emocromo può esserci eosinofilia periferica. La diagnosi è istologica. A causa dell'estrema rarità nei bambini, non esistono linee guida per il trattamento e il follow-up, i genitori vanno tuttavia rassicurati sulla benignità di questa condizione. Le terapie di scelta sono empiriche: eliminazione dell'antigene, terapie di combinazione con corticosteroidi orali e antistaminici [2].

Bibliografia

1. Brown E.W., Eosinophilic granuloma of the bladder. *The Journal of Urology*; May 1960, vol. 83, n°5.
2. van den Ouden D. Diagnosis and management of eosinophilic cystitis: a pooled analysis of 135 cases. *Eur Urol*. 2000 Apr;37(4):386-94.

SEUn bambino ha una strana anemia

Santeris V

Scuola di specialità di Cagliari

Caso clinico

Dennis, 2 anni, peso 14 kg, viene portato in Pronto Soccorso Pediatrico a Cagliari una sera di settembre per scariche diarroiche. Viene dimesso con Terapia Reidratante Orale, fermenti lattici e

Lenodiar pediatrico. Il giorno dopo ritorna in Pronto Soccorso per comparsa di febbre (acme 38.5°C) e feci muco ematiche. Eseguo pertanto emocromo ed esami ematici di routine, che evidenziano piastrinopenia (79.000/uL), Hgb 11.9 g/dl e all'emogasanalisi parametri di disidratazione, per cui viene ricoverato presso la Clinica Pediatrica. A distanza di qualche ora ripete gli esami con riscontro di Hgb 10 g/dl, PLT 45.000/uL, Bilirubina totale 2.0 mg/dl (prevalentemente indiretta), LDH 2273 U/L, Test di Coombs negativo, creatinina 1.0 mg/dl e proteinuria 4+ allo stick urine. Viene eseguito Film Array PCR su feci, che risulta positivo per Shigalike toxin-producing E-coli (STEC) stx1/stx2. Possiamo quindi fare diagnosi di Sindrome Emolitica Uremica Tipica, per il riscontro di un ceppo STEC nelle feci e perché i parametri clinici-laboratoristici rispecchiano la triade diagnostica (anemia emolitica, piastrinopenia e IRA) [1]. Nei giorni successivi alla diagnosi i parametri del nostro Dennis peggiorano: Hgb 7.4 g/dl, PLT 21.000 u/L, creatinina 1.28 g/dl con rapporto PR/CR (proteinuria/creatinuria) 31.36 mg/mg, ipertensione arteriosa con PA 120/80 mmHg (>98° %ile), oligoanuria. Viene pertanto trasferito presso la Terapia Intensiva Pediatrica della Clinica de Marchi di Milano, dove vengono effettuate trasfusioni di emazie concentrate, infusioni di Ringer acetato e di glucosata al 33% (70 ml/h) e somministrazioni di Furosemide 20 mg. Successivamente, Dennis viene dimesso con progressivo rientro dei parametri ematici e clinici.

Discussione

Di fronte ad un bambino iperteso e oligoanurico dobbiamo sempre pensare alla SEU, che è la prima causa di IRA in età pediatrica [1,2]. Per poter confermare il sospetto diagnostico, occorre che i parametri clinico-laboratoristici rispecchino la triade diagnostica che prevede anemia emolitica, piastrinopenia e IRA; recentemente è stata introdotta anche una triade diagnostica rivisitata, più inclusiva, che prevede la compresenza di consumo piastrinico, emolisi e danno renale acuto [1]. La febbre e i prodromi gastrointestinali come la diarrea ematica possono orientarci verso il sospetto di SEU tipica, ossia una forma di SEU provocata da agenti infettivi, in primis da ceppi di E. Coli produttori di tossina Shiga-like [2]. Se la diagnosi viene confermata, in prima istanza è raccomandata una terapia di supporto, con trasfusioni di emoderivati per l'anemia emolitica o la piastrinopenia, diuretico per rispondere al quadro di oligo-anuresi e soprattutto supporto del circolo: il focus della terapia è rappresentato dall'iper-idratazione, che consente di eliminare la tossina STEC riducendo la sua nefrotossicità e mantenendo una corretta perfusione renale [2,3]. Infatti, nei pazienti che non presentano segni di overload cardio-polmonare, l'infusione di fluidi riduce drasticamente il rischio di dover ricorrere ad approcci più invasivi come la dialisi, migliorando nettamente l'outcome a breve e lungo termine [2].

Bibliografia

1. Capone V., Ardissino A., "Novità in termini di sindrome emolitica uremica", *Prospettive in Pediatria*, 2021. Vol. 51 N. 202 P. 110-117
2. Walsh P. R., Johnson S., "Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome." *Archives of disease in childhood* 103.3 (2018): 285-291
3. Bilkis MD, Bonany P. Hydration in hemolytic uremic syndrome. *Arch Argent Pediatr*. 2021 Feb;119(1):62-66