

30^{anni} M&B

1982 - 2012

Trenta anni di Medico e Bambino, trenta anni di casi indimenticabili.

Non è molto che abbiamo pubblicato sulle pagine elettroniche un caso inviatoci dagli amici di Firenze e relativo a una ragazzina di 13 anni con dolori addominali ricorrenti da qualche mese: erano "crisi" di dolore periombelicale che sembrava ragionevole interpretare come dolori funzionali. Fu il pediatra a fare la diagnosi di invaginazione con una ecografia, fu la laparoscopia a dimostrare una doppia invaginazione causata da altrettanti polipi e fu l'esame istologico a far fare la diagnosi di malattia di Peutz-Jeghers (Maineri M, et al. Pagine elettroniche, febbraio 2010). Caso istruttivo che ci ricorda come l'esordio del dolore addominale ricorrente prima dei 6-7 anni ma anche dopo i 12 anni debba comunque tenere aperta l'ipotesi "organica" e che rimarca come l'invaginazione intestinale sopra i 2 anni sia di regola secondaria a una anomalia anatomica (poliposi, linfoma ecc.). Il caso presentato nel numero del 16 agosto del *N Engl J Med* (Zella GC, et al. 2012;367:659-67) ci assomiglia molto e serve per un buon e approfondito ripasso: si tratta di un adolescente obeso di 15 anni che da qualche mese presentava crisi di dolore trafittivo periombelicale che durano da poche ore a qualche giorno. Unico esame alterato una sideropenia con microcitosi e moderata anemia (11,7 g%). È la TAC a dimostrare una invaginazione ileo-ciecale. È l'intervento chirurgico a dimostrare la presenza di un voluminoso polipo adenomatoso senza "atipie" genetiche che, occludendo il lume appendicolare, aveva portato anche a una appendicite flemmonosa "autolimitata". Il messaggio è lo stesso del caso pubblicato su *Medico e Bambino* ma ci ricorda anche che l'adenoma ileale esiste, seppur rarissimo, anche nel bambino. I lettori di *Medico e Bambino* sanno bene quanto si impara (e... per sempre) da un caso vissuto o sentito raccontare bene. È per questo che vi chiediamo di non tardare più (è una vera raccomandazione!!!) a mandarci il vostro caso indimenticabile per Vicenza. Fatelo questa settimana stessa, una paginetta con la morale della favola, a ventura@burlo.trieste.it.

Vale più una goccia di istruzione...

L'avanzamento delle cure intensive neonatali ha permesso un miglioramento significativo della sopravvivenza dei bambini nati con meno di 1000 g di peso. Tuttavia per questi neonati il rischio di esiti neurologici a distanza continua ad essere elevato, in particolare per quel che riguarda il ritardo mentale che risulta essere ancor più frequente della paralisi cerebrale e fortemente associato alla presenza di complicanze perinatali come sepsi, emorragia intraventricolare e leucomalacia. Uno studio pubblicato su *Acta Paediatrica* (Voss W, et al. *Acta Paediatr* 2012;101:569-73) ha indagato l'*outcome* neurocognitivo a 10-13 anni in una coorte di 148 bambini con peso alla nascita inferiore a 1000 g, correlandolo al livello di istruzione materno (categorizzato come "normale" - fino al diploma superiore - o "avanzato" - laurea o oltre). Non erano presenti differenze significative nella storia perinatale tra i due gruppi. Un deficit cognitivo severo è stato riscontrato nel 15% dei casi mentre un deficit lieve nel 36%. Tuttavia i figli di madri con livello di istruzione avanzato presentavano significativamente meno deficit cognitivi, punteggi di QI in media più elevati, una circonferenza cranica maggiore, e avevano meno necessità di frequentare scuole speciali (7% vs 34%). Tenuto conto di tutte le variabili indagate, il basso livello di istruzione materno risultava il singolo fattore maggiormente correlato a un QI inferiore alla norma, con un odds ratio (OR) di 21, più forte ancora dei danni cerebrali obiettivamente rilevabili come la leucomalacia periventricolare o l'emorragia intraventricolare severa (OR 6,9). A questo proposito è da notare come il QI dei bambini le cui madri avevano un livello di istruzione "avanzato" aumentasse con la crescita (dai 6 ai 10-13 anni) mentre restava invariato nei bambini le cui madri avevano un grado di istruzione "normale". A tal punto che i bambini con storia di emorragia intraventricolare severa e madre con istruzione "avanzata" presentavano un QI superiore ai bambini senza emorragia la cui madre aveva un grado di istruzione "normale". Ci sarebbe da discutere a lungo su quali siano i motivi di queste differenze, ovvero se il miglior grado di istruzione ha permesso migliori cure mediche o se ha garantito maggiori stimoli durante lo

sviluppo, e questo lo studio non ce lo dice. Tuttavia, lo studio suggerisce la possibilità che nei bambini pretermine nati in famiglie con livello di istruzione medio-basso ci sia un margine di intervento (quale?) per migliorare il livello intellettuale dei nati di peso inferiore a 1000 grammi.

Quando l'obesità soffonde un tumore.

I tumori della regione ipotalamo-ipofisaria rappresentano un quinto dei tumori cerebrali pediatrici e comprendono principalmente i craniofaringiomi, i gliomi ottici, gli amartomi e i disgerminomi. Data la loro posizione anatomica (sulla linea mediana, in prossimità dell'ipofisi e di importanti strutture nervose tra cui le vie ottiche), possono manifestarsi sia con segni e sintomi neurologici e visivi che con segni endocrinologici (diabete insipido, pubertà precoce, arresto della crescita) e comportamentali (iperfagia/ipersonnia). Tuttavia, come accade in generale per i tumori cerebrali infantili, la diagnosi è spesso tardiva, sia perché i sintomi possono essere a lungo aspecifici e lentamente progressivi, sia per la propensione dei pediatri stessi a scotomizzare la possibilità di un tumore. Uno studio francese (Taylor M, et al. *J Pediatr* 2012 Jun 22, anticipo di stampa) ha analizzato la presentazione clinica dei tumori ipotalamo-ipofisari in 176 bambini al fine di individuare gli elementi utili per la diagnosi precoce. Nel 50% dei casi la diagnosi era stata sospettata per la presenza di sintomi neurologici o visivi mentre nel 35% per la presenza di sintomi endocrinologici. Tuttavia, valutando la storia precedente di tutti i pazienti, si notava come spesso fossero presenti, anche nei bambini con presentazione neurologica, alterazioni endocrinologiche e auxologiche che non erano state valorizzate. In particolare, circa il 60% di tutti i pazienti era in sovrappeso se non francamente obeso (30%) e la progressione del BMI era spesso la prima alterazione a comparire in ordine di tempo (circa 2,5 anni prima della diagnosi). Anche se di regola il sovrappeso si accompagnava a un rallentamento della velocità di crescita staturale (dato questo che caratterizza il sovrappeso secondario a tumore ipotalamico), sorprendentemente la maggioranza dei bambini divenuti più gravemente obesi manteneva una buona velocità di crescita staturale anche fino alla diagnosi. La mo-

rale della favola non può essere altro che quella di ricordare che un cambiamento improvviso del BMI va visto sempre con sospetto e quantomeno impone la ricerca di altri segni potenzialmente evocativi di tumore ipotalamico e un attento follow up mirato in questo senso.

MICI da piccoli(ssimi): pensa al gene, pensa al trapianto di cellule staminali ematopoietiche. L'incidenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) ad esordio pediatrico è in continuo aumento, triplicata nell'ultimo quinquennio stando a un recente studio irlandese (Hope B, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:590-4), ma il perché di questo fenomeno rimane un mistero. Così come misteriosa rimane ancora la patogenesi di queste malattie, anche se negli ultimi anni molto sviluppo hanno avuto le conoscenze sull'importanza di fattori ambientali (la flora intestinale in particolare) e costituzionali (la risposta immunologica naturale, la funzionalità dei macrofagi, la permeabilità dell'epitelio intestinale). C'è peraltro un piccolo sottogruppo di pazienti pediatrici con MICI in cui la malattia ha alta probabilità di essere conseguenza di una alterazione monogenica, in particolare del gene che codifica per l'IL-10 (una delle principali citochine immunosoppressive) o del suo recettore (IL-10 R1 o IL-10 R2): si tratta di casi ad esordio precocissimo (prime settimane/mesi di vita) e caratterizzati da estrema gravità. Uno studio pubblicato su *Gastroenterology* (Kotlarz D, et al. 2012;143:347-55) ha identificato un difetto di IL-10 o dei suoi recettori in 16 su 66 bambini con MICI esordita prima dei 5 anni (3 con mutazione del gene dell'IL-10, 5 con mutazione del gene dell'IL-10 R1 e 8 con mutazione del gene dell'IL-10 R2). In tutti questi casi i sintomi erano in realtà iniziati prima dei tre mesi di vita ed era presente una grave malattia perianale. In più della metà dei casi erano presenti manifestazioni extraintestinali come la follicolite e l'artrite. Cinque bambini con difetto del recettore dell'IL-10 hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche con remissione completa della malattia. Anche in ragione della diversa prospettiva terapeutica basata sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche, gli Autori raccomandano di ricercare mutazioni genetiche nei geni regolatori dell'IL-10 e dei suoi recettori in tutti i bam-

ni con MICI refrattaria alla terapia convenzionale, in particolare se a esordio nel primo anno di vita.

Desensibilizzazione orale nell'allergia alimentare sul N Engl J Med. Due studi pubblicati a metà luglio sullo stesso numero del *N Engl J Med* rimarkano l'efficacia della desensibilizzazione orale nell'allergia alimentare, aggiungendo peraltro qualche elemento originale rispetto a quanto avevamo già imparato sotto la guida di Giorgio Longo negli ultimi anni. Il primo studio riguarda 55 soggetti con persistente allergia all'uovo (età compresa tra 5 e 18 anni) randomizzati a ricevere un trattamento desensibilizzante a dosi crescenti di ovoalbumina o placebo. Dopo 22 mesi il 75% dei casi sottoposti a desensibilizzazione ha tollerato senza reazioni una dose da carico (*challenge*) pari a 10 grammi di polvere di bianco d'uovo contro nessuno di quelli trattati con placebo, e poteva quindi dirsi desensibilizzato. A quel punto però gli Autori hanno voluto verificare quanti dei casi desensibilizzati avessero raggiunto una reale e definitiva tolleranza (fossero cioè in grado di sospendere l'assunzione quotidiana di uovo senza rischiare di incorrere in reazioni allergiche a una successiva reintroduzione dell'alimento). La somministrazione di uovo è stata quindi sospesa per due mesi in tutti i casi: dopo questo periodo di astensione dall'uovo solo un terzo dei casi giudicati in precedenza desensibilizzati ha tollerato un nuovo test da carico e ha quindi dimostrato di aver raggiunto una tolleranza completa (Burks AV, et al. *N Engl J Med* 2012;367:233-43). La cosa non ci meraviglia né ci preoccupa. Trattandosi di un alimento molto diffuso (praticamente "obbligato") nella dieta, appare realmente improbabile che nella realtà si verifichi una astensione di lunga durata dell'assunzione delle proteine dell'uovo da parte del bambino, mentre è più probabile (ed è anche nostra esperienza) che anche chi non ha raggiunto la tolleranza completa dopo 22 mesi la possa raggiungere nel tempo continuando ad assumere l'alimento. L'altro studio (Glez PP, et al. *N Engl J Med* 2012;367:282-4) (che per la miserevolezza della casistica, 12 bambini desensibilizzati alle proteine del latte vaccino, sorprende non poco sia stato pubblicato sul *N Engl J Med*) riguarda principalmente una interes-

to di laboratorio: il livello ematico di due chemochine implicate nella regolazione della funzione macrofagica e nella degranolazione dei basofili (*monocyte chemoattractant protein 1* [MCP-1] e *macrophage inflammatory protein 1 alpha* [MIP-1 α]) è molto basso o assente nei bambini allergici al latte e rimane tale nei casi che non guariscono con la desensibilizzazione orale mentre risale a valori normali nel caso di successo della terapia. Quasi tautologico direte voi! Ma sta di fatto che il livello ematico di altre citochine potenzialmente implicate nelle reazioni allergiche (come IL-2,4,5,6,8,10,13,17; interferon gamma, eotaxina, RANTES, TNF-alfa) non è risultato significativamente alterato prima della desensibilizzazione né ha mostrato alcuna modificazione una volta che la desensibilizzazione era stata ottenuta. L'osservazione potrebbe avere un valore pratico (monitoraggio dei livelli di MCP-1 e di MIP-1 α per predire la risposta alla desensibilizzazione) ma soprattutto per capire qualcosa di più sui fattori implicati nell'allergia alimentare e nell'acquisizione della tolleranza.

Cervello, polmone, cuore: una... variante della "mani, piedi, bocca". Può sembrare strano ma della comunissima *sindrome mani, piedi, bocca* si può anche morire. È quello che è successo a 16 bambini cinesi durante una epidemia nella regione del Guangxi. In dodici di questi casi lo studio molecolare ha potuto dimostrare la presenza di un enterovirus 71, mentre in un solo caso è stata dimostrata la presenza del coxsackievirus A17 nelle secrezioni respiratorie e nelle feci. Nei casi deceduti erano presenti dall'inizio rash e febbre ma soprattutto sono comparsi rapidamente segni neurologici come sussulti, scosse miocloniche, tremolii alle gambe (che all'autopsia sono risultati attribuibili a necrosi con neuronofagia e perivasculite), accompagnati, nella maggioranza dei casi, a segni di interessamento respiratorio (che all'autopsia sono risultati attribuibili a emorragia polmonare focale) e a miocardite (non sempre correlata a innalzamento delle CPK e della troponina I) (Jiang M, et al. *N Engl J Med* 2012;367:91-2). Dagli enterovirus ci si può aspettare di tutto, e questa tragica epidemia serve a ricordarci che questi virus sono tra i principali agenti eziologici di encefaliti e miocarditi.