

Le giornate di

MEDICO E BAMBINO



ATTI DELLE PRESENTAZIONI



Indice

Piccolo intestino, grande problema: prima descrizione di enteropatia severa nella deficienza di WIPF1.....	1
Eleonora Falasconi, Ilaria Camerlo, Letizia Baldini, Carlotta Covizzi, Francesca Robasto, Veronica Barat, Giovanni Del Borrello, Francesco Licciardi, Antonio Pizzol	
Quando un virus risveglia il genoma	3
Alessia Ferrara	
Un enigma a più focolai: quando il dolore osseo non è infezione né neoplasia.....	5
Noemi Sarah Settipani, Umberto Marco Mannarà, Giulia Vicari, Andrea Giugno, Santi Papa, Laura Portale, Patrizia Barone	
La rabdomiolisi che ricorre è sempre qualcosa: quando la causa appartiene al metabolismo degli acidi grassi (il deficit di CPT II)	7
Martina Failla, Rosa Pugliano, Federico Marchetti	
Dalla tonsillite all'enigma neurologico: un labirinto da cui si deve trovare velocemente una via di uscita.....	9
Giuseppina Orobello, Silvia Marino, Livia Caponera, Guido Leone, Giulia Biondi, Milena La Spina	
Desaturazione senza direzione, microshunt e rivelazione.....	11
Federica Mela, Angelo Gentile, Francesca Canzoneri, Luca Grasselli	
Ipossiemia e poliglobulia in una adolescente: un caso di esordio polmonare di teleangiectasia emorragica ereditaria (HHT o Sindrome di Rendu-Osler-Weber)	13
Camilla Stagi	
Polmoni... di ferro!.....	15
Benedetta Breglia, Katrin Caiazza, Rosanna Masturzo, Roberto Petrocchi, Pierluigi Vuillemier, Fabio Antonelli, Alice Castaldo	
Non tutte le fratture vengono per nuocere!.....	16
Letizia Sardella, Milena Mariani, Silvia Salvatore, Angelo Selicorni	
L'asse intestino-cervello colpisce ancora! Un caso di convulsioni benigne associate a Sapovirus	18
Maria Cristina Gauci, Silvia Marino, Carmela Gammeri, Valentina Maria Berto, Lucia Giovanna Tardino, Milena La Spina	
Alla ricerca delle lesioni dello splenio del corpo calloso	20
Martina Failla, Alessandra Iacono, Angela Troisi, Chiara Romeo, Federico Marchetti	
Se la forza va via, pensa alla miastenia	22
Federica Mela, Angelo Gentile, Luca Grasselli, Francesca Canzoneri	
Una leishmaniosi insidiosa: dalla otorrea febbrile durante il picco influenzale alla diagnostica <i>point-of-care</i> fuorviante	24
Matteo Operti, Marco Denina, Giulia Pruccoli, Raffaella Marino, Silvia Garazzino, Claudia Bondone	
Un naso che sanguina troppo... ..	26
Elena Diprima, Rosalia Lisa Palermo, Laura Levantino, Giovanni Corsello	
Quando il cefaloematoma si fa complicato	27
Elisabetta Gibellato, Rossana Sara Lauriola, Martina Paredi	
Febbre in neonato: non la <i>solita</i> sepsi	29
Corrado Matteo Di Febo, Marco Binotti, Ivana Rabbone	

Febbre persistente, citopenia e sindrome nefrosica: una diagnosi possibile a prima vista!.....	30
Simone Imbrogiano, Silvia Marino, Milena La Spina, Ildebrando Patamia, Daniela Cuzzubbo, Piera Samperi, Giulia Di Cataldo, Alessandro Geremia	
Tubercolosi cavitata in età prepubere: un'insolita presentazione adult-type	32
Gaia Bossalini, Costanza Pagliani, Giada Rinninella, Paola Belleri, Sarah Barni, Roberta Caiazzo, Vania Giacommet	
Un riscontro incidentale	33
Sara Manfredi, Marta Bustaffa, Marcello Mariani	
Coinfezione virale e tubercolosi pleuro-polmonare resistente in età pediatrica: un caso clinico.....	35
Lavinia Fioretti, Sara Chiurchiù, Laura Cursi, Lorenza Romani, Martina Di Giuseppe, Stefania Mercadante, Costanza Tripiciano, Maia De Luca, Cristina Russo, Stefania Bernardi, Laura Lancellata	
Una diagnosi che non sta in piedi: l'insidia dell'osteomielite tubercolare dietro la zoppia	37
Laura de Alteriis, Sara Chiurchiù, Martina Di Giuseppe, Stefania Mercadante, Lorenza Romani, Laura Cursi, Marta Forestieri, Cristina Russo, Laura Lancellata, Stefania Bernardi, Costanza Tripiciano	
Attenzione a quel QTc! Quando manca il potassio.....	39
Elena Monti, Alessandra Iacono, Federico Marchetti	
Un ritmo da non dimenticare: un raro caso di flutter atriale neonatale	40
Matteo Sandei, Giulia Mazzetti	
Quando l'AI non ci aiuta.....	41
Michela Pontrandolfo	
Quando il Raynaud non è solo Raynaud: un caso di sclerosi sistemica early onset	44
Umberto Marco Mannarà, Noemi Sarah Settapani, Giuseppe Merli, Andrea Giugno, Laura Portale, Santi Papa, Patrizia Barone	
La sclerosi sistemica...un colpo al cuore!	46
Damiano Lemmi, Daniela Pirlo	
A volte pensare da pediatri non basta	47
Fabio Cazzaniga, Alice Allegrini	
Quando la ventilazione non basta: atresia delle coane bilaterale come causa di distress respiratorio neonatale	49
Elisa Massucco, Davide Buzzi, Giovanna Valenti, Marta Giaccardi, Lucia Trail, Serena Noli, Roberta Di Stefano, Daniela Gianotti	
Un'eredità temporanea.....	50
Laura Martelli, Francesca Romani, Roberta Corbetta, Elena Malpezzi, Ilaria Lombardo	
Quando non è encefalopatia: un caso di PNAS da sertralina	52
Maria Rosaria Iazzetta, Mariateresa Arciprete, Martina Scialò, Gaia Esposito, Paola Golia, Emilio Canale, Rocco Roma, Francesca Sauro, Andrea Iovino, Francesco Raimondi	
Ipotglicemia iperinsulinemica neonatale: quando la genetica vale.....	53
Julia Lasagna, Valentina Petrone, Marta Ferretti, Simona Matarese, Giacomo Tantari, Giuseppe D'Annunzio, Emanuela Piccotti	
Autismo ed epilessia farmaco resistente: pensa alle mitocondriali.....	55
Danilo Alibrandi, Valeria Cannata, Aurelia Tumino, Claudia Ciletta, Valentina Agosta, Ottavio Avola, Valeria Catalano, Chiara Armenia, Concetta Meli, Piero Pavone, Tiziana Timpanaro	
Una ragazza che non suda più... con una diagnosi (brillante) di lupus eritematoso sistemico.....	56
Lorenzo Mambelli, Agnese Addeo, Camilla Lama, Federico Marchetti	
LES: se la pelle è troppa e l'età è poca, pensa al complemento	58
Chiara Sparaventi	

Rosso relativo	60
Adelina M. Vranceanu	
Una complicanza rara in una malattia rara	61
Gianmaria Scuderi, Michele Melfa, Ciro Corrado	
Una zoppia proveniente da lontano	62
Katarina Zerjal	
Un'apparente emicrania con aura che rivela un esordio di epilessia occipitale	63
Margherita Di Jorgi, Marta Bustaffa, Carlotta Pepino, Benedetta Schiappapietra, Maria Piai, Emanuela Piccotti	
Un mal di testa da mandarti in confusione	64
Cencioni Sara, Marta Ferretti, Emanuela Piccotti, Margherita Mancardi, Roberta Canicatti	
Il mal di testa più brutto della mia vita	65
Laura Rivellino	
Amenorrea primaria in adolescenza: quando il sospetto clinico guida la diagnosi di sindrome da insensibilità completa agli androgeni	67
Ilaria Montafia	
Obesità in età pediatrica... non sempre essenziale	68
Ilaria Camerlo, Elisabetta Palumeri, Gerdi Tuli, Daniele Tessaris, Luisa De Sanctis	
Dolce come lo zucchero, amaro come la bile	70
Nicola Magno	
Epatite sclerosante autoimmune: un overlap non poco frequente	71
Giulia Borini, Cristina Chiadò, Antonio Pizzol, Michele Pinon, Pier Luigi Calvo	
Anemia, anemia... e il fegato fa la spia!	73
Giuliana Portale, Claudia Ciletta, Maria Cristina Gauci, Alessandra Di Nora, Daniela Cuzzubo, Maria Licciardello, Andrea Di Cataldo, Giovanna Russo	
Dose giusta, paziente sbagliata	75
Giada Caiffa, Carolina Carraro	
Quando la malattia lascia il segno: una rara sequela della porpora di Schönlein-Henoch	77
Livia Caponera, Silvia Marino, Simona Sorbello, Federico Motta, Patrizia Barone, Simona Domenica Marino, Milena La Spina	
Fin dalla nascita, ma non senza rischi: emangioma cervicale nel lattante	79
Valentina Maria Berto, Silvia Marino, Alessia Migliore, Maria Cristina Gauci, Vito Miraglia, Milena La Spina	
Epilessia e movimenti oculari anomali: quando lo zucchero diventa il problema	81
Adalgisa Fastuca, Barbara Parma, Alice Baronti, Gaia Colnaghi, Valeria Morbito, Silvia Salvatore, Angelo Selicorni	
Caccia all'allergene nascosto	83
Chiara Demontis, Federica Maggi, Laura De Hoffer, Francesca, Maria Chiara Laguardia	
Quando il prurito non va in vacanza: un caso di orticaria cronica spontanea	85
Martina Failla, Veronica Iascone, Lorenzo Mambelli, Federico Marchetti	
Il jet lag dell'anafilassi	87
Anna Sonogo	
Colpevole inatteso: dal respiro alla cute, manifestazioni insolite del Micoplasma	89
Valentina Agosta, Miriana Ferrigno, Maria Carla Finocchiaro, Vita Antonella Di Stefano	
Un caso di disfagia pediatrica: anamnesi mezza diagnosi!	91
Luca Santucci, Biagio Pascale, Maria Lettieri, Angela Iannicelli, Maria Grazia Carbone, Claudia Mandato	

La salute oltre le barriere	93
Roberta Memoli	
Le molte facce del morbo di Crohn.....	94
Sara Barisciano	
Quando l'intestino tace, la bocca parla	95
Francesca Dal Molin	
Quando l'ipertrigliceridemia è la causa della pancreatite acuta necrotica.....	96
Anna Benini, Veronica Iascone, Giulina Turlà, Martina Mainetti, Alessandra Iacono, Federico Marchetti	
Il torcicollo nei bambini non esiste!	98
Biagio Pascale, Luca Santucci, Maria Lettieri, Rossella Colantuono, Rosanna Recupero	
Quando lo Streptococco va di traverso	100
Alessandro Cogorno, Davide Ferri, Chiara Paudice, Giulia Serra	
Quando l'ematuria è un campanello d'allarme per nefroblastoma.....	102
Martina Failla, Irene Cau, Caterina Radice, Francesca Martelli, Federico Marchetti	

Piccolo intestino, grande problema: prima descrizione di enteropatia severa nella deficienza di WIPF1

Eleonora Falasconi¹, Ilaria Camerlo¹, Letizia Baldini², Carlotta Covizzi², Francesca Robasto², Veronica Barat³, Giovanni Del Borrello³, Francesco Licciardi², Antonio Pizzol⁴

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università degli Studi di Torino

²SCDU Pediatria Specialistica U – Ospedale Infantile Regina Margherita

³SCDU Oncoematologia Pediatrica - Ospedale Infantile Regina Margherita

⁴SSD Gastroenterologia - Ospedale Infantile Regina Margherita

La deficienza di WIPF1 è una rara immunodeficienza primitiva autosomica recessiva con caratteristiche simili alla sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)¹. Il coinvolgimento gastrointestinale è descritto nella WAS² ed è stato riportato anche nei pazienti affetti da *deficit* di WIPF1. Ad oggi, tutti i pazienti con questa patologia hanno ottenuto una regressione della sintomatologia e della flogosi intestinale a seguito di trapianto di midollo (HSCT)³. Di seguito, descriviamo il primo caso di esordio di enteropatia severa dell'intestino tenue a 16 anni di distanza dal trapianto in una paziente affetta da *deficit* di WIPF1.

All'età di 13 anni la paziente è stata sottoposta ad una prima valutazione gastroenterologica per dolore addominale ricorrente; esofagogastroduodenoscopia e colonscopia risultavano inizialmente nella norma. A distanza di due anni, si assisteva ad un progressivo peggioramento clinico con comparsa di anemia sideropenica severa refrattaria alla terapia orale, *deficit* di vitamina B12 e calo ponderale associato ad incremento del dolore addominale. Gli esami di laboratorio documentavano persistente elevazione degli indici di flogosi (PCR fino a 150 mg/L), sangue occulto fecale positivo e marcato incremento della calprotectina fecale (3875 µg/g). Lo studio del chimerismo mostrava attecchimento completo del compartimento T, ma un chimerismo misto (~20%) della linea mieloide. Alla rivalutazione endoscopica si riscontravano gastropatia iperemica e duodenite ulcerativa, con quadro istologico di flogosi cronica attiva ed atrofia villare su base disimmune. La colonscopia risultava nuovamente negativa. Una terapia di due mesi con inibitori di pompa protonica ad alto dosaggio non determinava alcun miglioramento clinico o laboratoristico. In considerazione della discordanza tra sintomatologia e quadro endoscopico, che mostrava solo un parziale miglioramento della duodenite, si decideva di proseguire con studio del piccolo intestino mediante videocapsula endoscopica. L'indagine documentava un'estesa enteropatia infiammatoria del tenue, dal duodeno all'ileo, con appiattimento villare, erosioni diffuse e risparmio del colon (*vedi* Figura). Dopo discussione multidisciplinare è stata avviata una terapia con anti-interleukina-1 (anakinra 2 mg/kg/die), con buona risposta clinica, riduzione del PUCAI score da 30 a 10 e negativizzazione della PCR.

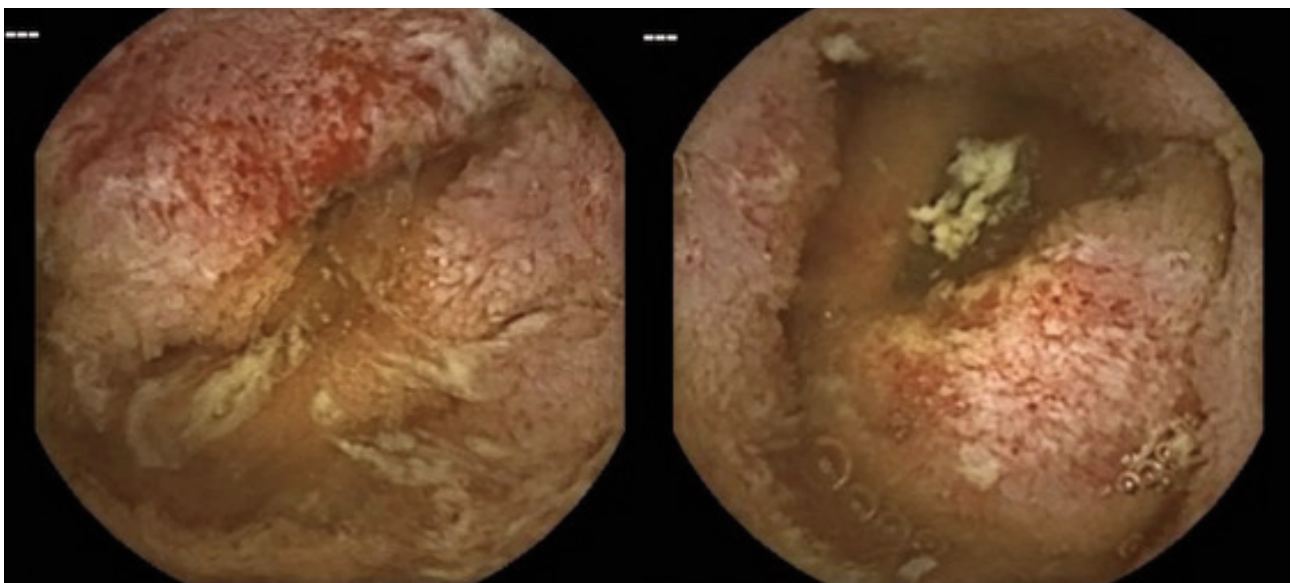


Figura. Videocapsula endoscopica con riscontro di aree (asse maggiore compreso tra 4 e 15 mm) a margini sfumati in cui la mucosa appare disepitelizzata, i villi assenti, le valvole conniventi appianate e sono presenti erosioni superficiali a fondo fibro-ematino.

Questo caso descrive, per la prima volta, lo sviluppo di una severa enteropatia del tenue in una paziente precedentemente trapiantata per *deficit* di WIPF1. La flogosi intestinale potrebbe essere imputabile ad un effetto diretto della mutazione della proteina a livello mucosale⁴ oppure all'incompleto *engraftment* sulla linea mieloide; il lungo intervallo libero da malattia fa propendere per questa seconda ipotesi. Questi dati inoltre evidenziano la necessità di un follow-up gastroenterologico sistematico nei pazienti con *deficit* di WIPF1 e suggeriscono potenziali implicazioni terapeutiche legate alla modulazione dell'asse IL-1, analogamente a quanto descritto nei pazienti con sindrome di Wiskott-Aldrich⁵.

Bibliografia

1. Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012;209(1):29-34. doi: 10.1084/jem.20110896.
2. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr* 2009;168(2):149-155. doi: 10.1007/s00431-008-0721-2.
3. Al-Mousa H, Hawwari A, Al-Ghonaum et. al Hematopoietic stem cell transplantation corrects WIP deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):1039-1040.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.036. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27742395.
4. Zhang H, Suo C, Bhattacharya S, et al. Gut microbiome dysbiosis in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Front Immunol* 2022;13:991000. doi: 10.3389/fimmu.2022.991000.
5. Kaul R, Grunebaum E. Interleukin-1 inhibition for treatment of autoinflammatory manifestations in Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2023;70(5):e30265. doi: 10.1002/pbc.30265.

Bibliografia di riferimento

- Rivers E, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich syndrome protein: emerging mechanisms in immunity. *Eur J Immunol* 2017;47(11):1857-1866. doi: 10.1002/eji.201646715.

Quando un virus risveglia il genoma

Alessia Ferrara

IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo

Riccardo, bambino di 2 anni, giunge per la prima volta all'attenzione del Pronto Soccorso di un ospedale periferico per febbre, tosse, congestione nasale e zoppia destra progressivamente ingravescente da circa una settimana. All'arrivo si presenta febbrile (Tc 39°C), ma in buone condizioni generali; all'esame obiettivo si osserva una lieve tendenza a mantenere l'arto inferiore destro in extrarotazione, in assenza di tumefazioni o limitazioni funzionali evidenti, ed è presente epatosplenomegalia.

Gli esami ematici iniziali evidenziano piastrinopenia (PLT 42.000/mm³), leucopenia con neutropenia moderata (GB 5.150/mm³; neutrofilo 690/mm³), aumento delle transaminasi (AST 113 U/L, ALT 68 U/L), LDH elevata (1.411 U/L) e PCR aumentata (44,5 mg/L), con elettroliti nella norma. Dopo una prima osservazione, il quadro clinico peggiora: la mattina successiva il bambino appare meno reattivo, rifiuta la deambulazione e presenta un'ulteriore riduzione dei parametri ematologici, con evoluzione verso una citopenia trilineare (GB 2.540/mm³; neutrofilo 570/mm³; Hb 9,9 g/dL; PLT 32.000/mm³), mentre i tamponi nasofaringei risultano negativi per virus respiratori. Alla luce del peggioramento clinico-laboratoristico, Riccardo viene trasferito presso il nostro Centro, dove gli esami ematici confermano la citopenia trilineare e documentano ulteriori elementi suggestivi per un quadro di attivazione infiammatoria sistemica, tra cui ipofibrinogenemia (144 mg/dL), ipertrigliceridemia (622 mg/dL) e marcato incremento della ferritina (2239,7 mcg/L); l'ecografia addominale invece conferma la presenza di epatosplenomegalia.

Durante il ricovero in Clinica Pediatrica vengono eseguiti altri approfondimenti diagnostici: la ricerca virale su sangue risulta positiva per infezione primaria da EBV (IgM positive e 3.391 copie/mL di EBV-DNA), mentre è negativa per CMV, Parvovirus B19, Adenovirus e Leishmania; l'immunofenotipo linfocitario è nella norma, con inversione del rapporto CD4/CD8 suggestiva di risposta reattiva, e i marker per patologia oncologica (enolasi neurone-specifica e catecolamine urinarie) risultano negativi.

Vengono quindi eseguiti rachicentesi e aspirato midollare, previa trasfusione piastrinica; l'esame midollare mostra un quadro riccamente cellulato, con rappresentazione di tutte le linee maturative, assenza di cellule atipiche o infiltrati neoplastici e presenza occasionale di fenomeni di emofagocitosi, mentre l'esame del liquor risulta nei limiti, con scarsa cellularità e immunofenotipo linfocitario normale.

Il quadro complessivo risulta compatibile con una sindrome emofagocitica (HLH), verosimilmente innescata da infezione da EBV; considerata l'età del paziente e la severità dell'esordio, viene avviata tempestivamente terapia secondo protocollo HLH-94 con desametasone ad alte dosi, associando ceftriaxone per neutropenia febbrile¹.

Nel corso della degenza, Riccardo mantiene buone condizioni generali e mostra una pronta risposta clinica e laboratoristica alla terapia steroidea. Parallelamente, per chiarire l'eziologia della HLH, vengono eseguite indagini funzionali e genetiche che evidenziano un test di degranulazione lievemente ridotto e la presenza di una mutazione del gene BIRC4 (XIAP), ereditata per via materna, compatibile con una forma genetica di HLH (sindrome linfoproliferativa legata all'X tipo 2, XLP2)².

Alla luce di tali riscontri, il trattamento viene modulato con approccio mirato: oltre alla prosecuzione della terapia steroidea secondo schema, vengono somministrate quattro infusioni di rituximab³, con l'obiettivo di controllare la proliferazione dei linfociti B infettati da EBV, e viene introdotta profilassi antibiotica con trimetoprim-sulfametossazolo; in fase di riduzione della terapia steroidea viene inoltre avviato ruxolitinib come trattamento di mantenimento⁴, con buon controllo della malattia e ottenimento della remissione clinica e laboratoristica. Considerata la natura genetica della patologia e l'elevato rischio di recidiva, il paziente è attualmente candidato a trapianto aploidentico da donatore padre, quale opzione terapeutica curativa.

Take home message

Febbre, zoppia e citopenia ... non solo leucemia! E inoltre: EBV + febbre che non molla? Pensa anche ad HLH (non solo secondaria, anche genetica).

Bibliografia

1. Henter J.I., Aricò M., Egeler R.M., et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997; 28(5):342-7. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199705)28:5<342::aid-mpo3>3.0.co;2-h.
2. Rigaud S., Fondanèche M.C., Lambert N., et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature.* 2006; 444(7115):110-4. doi: 10.1038/nature05257.
3. Chellapandian D., Das R., Zelle K., et al. EBV-HLH Rituximab Study Group. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* 2013;162(3):376-82. doi: 10.1111/bjh.12386.
4. Keenan C., Nichols K.E., Albeituni S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2021;12:614704. doi: 10.3389/fimmu.2021.6147.

Un enigma a più focolai: quando il dolore osseo non è infezione né neoplasia

Noemi Sarah Settipani^{1,2}, Umberto Marco Mannarà^{1,2}, Giulia Vicari^{1,2}, Andrea Giugno¹, Santi Papa¹, Laura Portale¹, Patrizia Barone¹

¹UOSD Pediatria ad indirizzo reumatologico, A.O.U. Policlinico G. Rodolico di Catania

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Catania, AOUP G. Rodolico-San Marco, Catania

Introduzione

L'osteomielite cronica ricorrente multifocale (CRMO), è una rara patologia infiammatoria dell'osso, a eziologia non infettiva, caratterizzata da lesioni osteolitiche multiple, decorso recidivante e frequente coinvolgimento metafisario e vertebrale¹. La diagnosi è spesso complessa e richiede l'esclusione di patologie infettive e neoplastiche, basandosi su dati clinici, laboratoristici e in particolar modo radiologici².

Caso clinico

Si descrive il caso di un paziente pediatrico (maschio, 11 anni) con anamnesi familiare positiva per celiachia e cefalea. Eseguito primo accesso presso PS per rachialgia ingravescente ove veniva sottoposto a radiografia del rachide con esito negativo, esami ematici privi di anomalie degne di nota ed a consulenza ortopedica con indicazione ad eseguire RMN del rachide dorsolombare. Le indagini di secondo livello effettuate (RMN, TC e PET *total body*) evidenziavano multiple lesioni osteolitiche e alterazioni del segnale a carico di colonna vertebrale (D7, D9) (Figura 1), clavicola sinistra, tibia sinistra e della volta cranica in sede parietale sinistra. Si imponeva caratterizzazione istopatologica delle lesioni tramite indagine biptica, con esito negativo per patologie neoplastiche. Da un punto di vista laboratoristico gli esami ematochimici mostravano lieve aumento di VES e ANA positività a basso titolo. Si poneva il sospetto di patologia infiammatoria cronica multifocale ricorrente e si avviava follow-up clinico e radiologico. Le RMN *total body* effettuate successivamente documentavano comparsa di nuove localizzazioni a livello clavicolare destro (Figura 2), omerale bilateralmente, femorale e tibiale malleolare destri e parziale regressione delle lesioni a livello del rachide confermando il sospetto diagnostico³. Il paziente veniva, pertanto, sottoposto inizialmente a terapia antinfiammatoria non steroidea con parziale beneficio; quindi, veniva avviata terapia di fondo con metotrexato (MTX) associato ad acido folico, supplementazione di calcio e vitamina D e cicli di bifosfonati (neridronato ev)⁴. Il trattamento è stato ben tollerato, senza eventi avversi significativi. Nel tempo si è osservato un progressivo miglioramento clinico, con risoluzione della rachialgia persistente e radiologico documentato alla RMN *total body* (Figura 3). Attualmente il paziente presenta buone condizioni generali, crescita regolare e solo episodica cefalea.

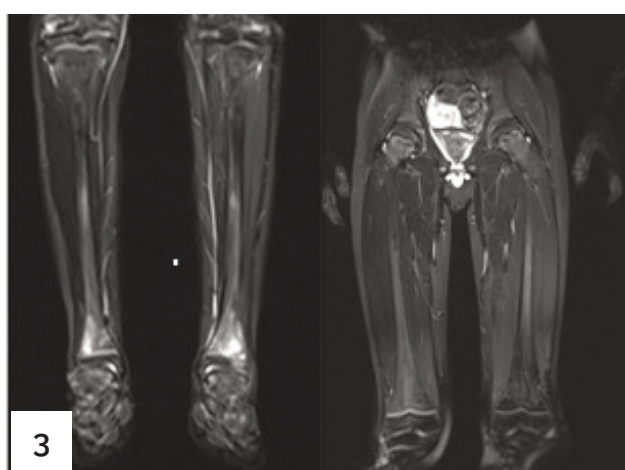
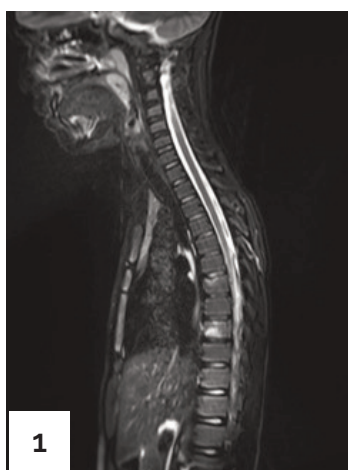


Figura 1. RM *total body*: lesioni iperintense a livello del soma di D7 e D9.

Figura 2. RM *total body*: lesione iperintensa a livello clavicolare sinistro.

Figura 3. RM *total body*: lesioni iperintense a livello tibiale e malleolare bilaterale e a livello femorale bilaterale, maggiormente evidente a destra.

Discussione

L'osteomielite cronica ricorrente multifocale (CRMO) è una patologia autoinfiammatoria rara ad eziologia non nota con esordio tra i 7 e 12 anni di età¹. Da un punto di vista patogenetico, è caratterizzata da infiammazione ossea sterile e disregolazione dell'immunità innata con attivazione persistente di mediatori pro-infiammatori e dell'inflammasoma, che contribuiscono al mantenimento delle lesioni osteolitiche in assenza di *trigger* microbici⁵. La diagnosi risulta spesso complessa, soprattutto nelle fasi iniziali, per la possibile sovrapposizione clinico-radiologica con quadri infettivi e neoplastici². Nel caso descritto, la presenza di lesioni osteolitiche multiple e il coinvolgimento vertebrale hanno reso necessario un approfondito iter diagnostico, inclusa biopsia ossea, risultata fondamentale per escludere una patologia neoplastica. Gli esami laboratoristici, poco specifici, confermano come la diagnosi sia prevalentemente clinico-radiologica e di esclusione. La RMN *total body* si è dimostrata essenziale sia per identificare il *pattern* multifocale e caratterizzare l'evoluzione della malattia³. Dal punto di vista terapeutico, il beneficio parziale con FANS ha richiesto l'introduzione di terapia di fondo con metotrexato e bifosfonati, con buona risposta clinica e radiologica⁴. Il caso sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare e di un follow-up a lungo termine, necessari per una corretta gestione della malattia e per il monitoraggio di eventuali riacutizzazioni.

Conclusioni

Il caso descritto evidenzia le difficoltà diagnostiche della CRMO, soprattutto in fase iniziale, quando il quadro clinico e radiologico può mimare patologie neoplastiche o infettive. L'approccio multidisciplinare e il follow-up radiologico seriato risultano fondamentali per una corretta diagnosi. La terapia immunomodulante con MTX e bifosfonati si è dimostrata efficace nel controllo della sintomatologia e nella stabilizzazione della malattia⁴. È tuttavia necessario un monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale a lungo termine, anche in relazione ai potenziali effetti dell'immunosoppressione e al rischio di riacutizzazioni.

Bibliografia

1. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, Morbach H, Girschick HJ. Chronic nonbacterial osteomyelitis: pathophysiological concepts and current treatment strategies. *J Rheumatol*. 2013;40(12):1955–1964.
2. Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:47.
3. von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendörfer M, Winkler P, Stuber T. Whole-body MRI in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiology*. 2013;269(3):842–851.
4. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus treatment plans for chronic nonbacterial osteomyelitis refractory to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1228–1237.
5. Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): presentation, pathogenesis, and treatment. *Pediatric Drugs*. 2017. doi: 10.1007/s40272-017-0220-9.

La rabdomiolisi che ricorre è sempre qualcosa: quando la causa appartiene al metabolismo degli acidi grassi (il *deficit* di CPT II)

Martina Failla^{1,2}, Rosa Pugliano^{1*}, Federico Marchetti^{1,3}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

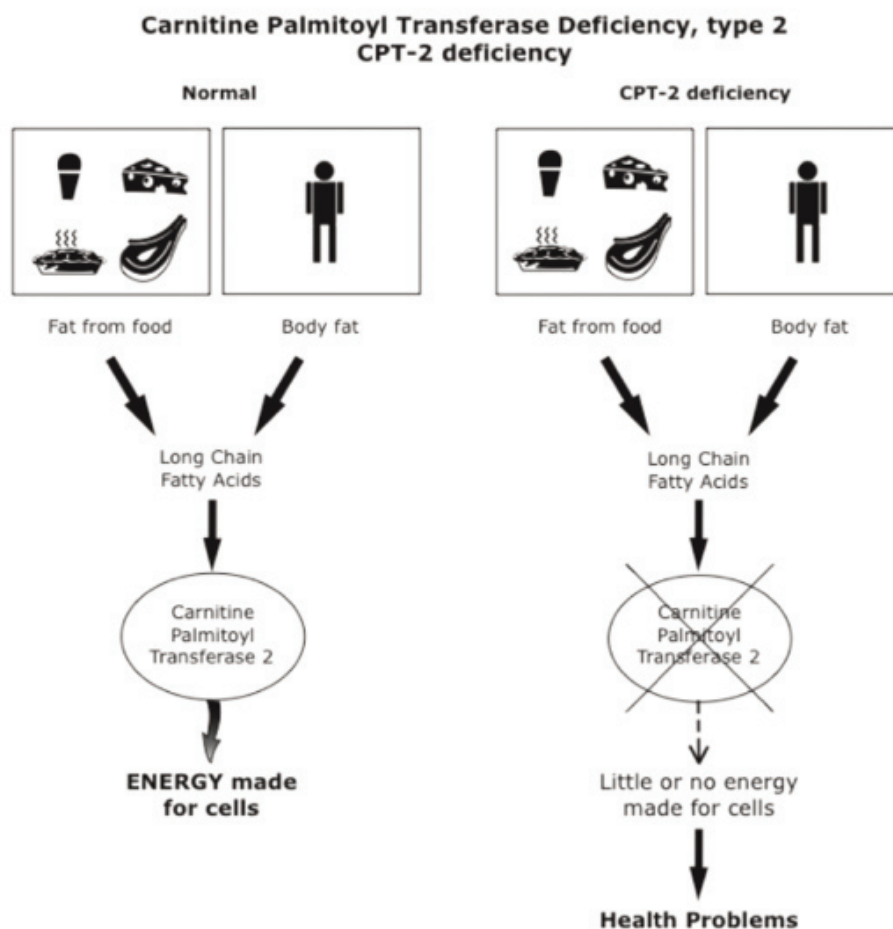
²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

*Neurologia Pediatrica

Presentiamo il caso di una bambina di 5 anni, precedentemente sana, con primo episodio di rabdomiolisi a 3 anni in corso di infezione da Enterovirus, caratterizzato da marcata iperCPKemia (CPK 58.514 U/L), mioglobinuria e ipertransaminasemia muscolare (AST 1962 U/L, ALT 602 U/L). Il quadro si risolveva completamente. Successivamente comparivano episodi parossistici caratterizzati da fissità dello sguardo, rigidità e aresponsività, talora associati a clonie, con EEG e RM encefalo negativi. Veniva impostata terapia con acido valproico con parziale beneficio. A distanza di alcuni mesi, in corso di infezione gastrointestinale, si verificava un nuovo episodio con crisi tonico-clonica, ipoglicemia (42 mg/dL) e rabdomiolisi (CPK 19.893 U/L), associata a ipertransaminasemia (AST 818 U/L, ALT 226 U/L), in assenza di danno renale.

La ricorrenza di rabdomiolisi associata a stress metabolico, unitamente all'ipoglicemia e al coinvolgimento neurologico, orientava verso un difetto della β -ossidazione degli acidi grassi. Gli esami metabolici risultavano non diagnostici, mentre il sequenziamento dell'esoma (WES) identificava una variante patogenetica biallelica nel gene CPT2 (*deficiency, myopathic, stress-induced*), confermando il *deficit* di carnitina palmitoiltransferasi II (CPT II). La stessa variante veniva riscontrata in omozigosi anche nella madre, che riferiva fin dall'infanzia episodi ricorrenti di mialgie, urine scure e debolezza muscolare, scatenati da esercizio fisico intenso, infezioni e stress (es. *post-partum*), compatibili con forma miopatica non precedentemente diagnosticata; il padre risultava portatore eterozigote.



<https://www.newbornscreening.info/cpt-2-carnitine-palmitoyl-transferase-deficiency-type-2/>

Discussione

Il *deficit* di CPT II è una malattia autosomica recessiva del metabolismo degli acidi grassi a catena lunga, caratterizzata da ampia variabilità clinica. Si distinguono tre forme cliniche: neonatale spesso fatale, infantile multisistemica (con crisi metaboliche ricorrenti, ritardo dello sviluppo psicomotorio, problemi epatici e cardiaci) e la forma miopatica (più frequente), caratterizzata da episodi di rhabdomiolisi ricorrente, debolezza muscolare e intolleranza allo sforzo.

Il coinvolgimento neurologico, come nel caso descritto, può essere legato a crisi ipoglicemiche (spesso ipochetotiche) e a *deficit* energetico cerebrale durante condizioni di aumentato fabbisogno, in quanto il cervello, pur utilizzando prevalentemente glucosio, risente indirettamente del difetto della β -ossidazione e dell'incapacità di generare corpi chetonici in situazioni di stress. L'accumulo di acidi grassi a catena lunga e i loro derivati (acilcarnitine) all'interno delle cellule, unito all'ipoglicemia, può determinare una disfunzione cerebrale acuta (encefalopatia), che si manifesta con alterazione dello stato mentale, coma e convulsioni.

La gestione terapeutica si basa sulla prevenzione del catabolismo: dieta ricca in carboidrati ($\approx 60-70\%$ dell'apporto calorico), povera in grassi (limitazione degli acidi grassi a catena lunga), con adeguato apporto di acidi grassi essenziali e possibile integrazione con trigliceridi a catena media (MCT), che bypassano il sistema della carnitina. È fondamentale evitare il digiuno (pasti frequenti, intervalli <8 ore), soprattutto durante infezioni o stress, e garantire un apporto precoce di glucosio, anche per via endovenosa nei casi più gravi. È inoltre raccomandato di evitare esercizio fisico intenso e farmaci potenzialmente dannosi per il metabolismo mitocondriale. Non è consigliato l'utilizzo della carnitina.

Questo caso sottolinea l'importanza di considerare un difetto del metabolismo degli acidi grassi in presenza di rhabdomiolisi ricorrente, spesso associata a infezioni o digiuno. Il riconoscimento precoce consente un intervento preventivo efficace e una significativa riduzione della morbilità.

Bibliografia di riferimento

- Serra G, Antona V, Insinga V, et al. Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency responsible for refractory cardiac arrhythmias, acute multiorgan failure and early fatal outcome. *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):67. doi: 10.1186/s13052-024-01632-x.
- Krug A, Perlot P, Empain A, et al. Severe rhabdomyolysis in an infant due to fatty acid oxidation disorder: a case report. *J Med Case Rep.* 2025;19(1):291. doi: 10.1186/s13256-025-05350-8.
- Politei J, Berardo A, Calabrese E, Nieto G, Recchia L. Long-Chain Fatty Acid Beta-Oxidation Defects: A Case Series and Literature Review. *Lipids.* 2026;61(2):207-215. doi: 10.1002/lipd.70021.

Dalla tonsillite all'enigma neurologico: un labirinto da cui si deve trovare velocemente una via di uscita

Giuseppina Orobello^{1,2}, Silvia Marino¹, Livia Caponera^{1,2}, Guido Leone¹, Giulia Biondi¹, Milena La Spina¹

¹UOC Pediatria e Pronto Soccorso, AOUP G.Rodolico-San Marco, PO San Marco, Catania

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, AOUP G.Rodolico-San Marco, Università di Catania

La febbre protratta e le infezioni delle alte vie respiratorie sono molto comuni nei bambini. Nella maggior parte dei casi si tratta di episodi benigni e autolimitanti. Tuttavia, quando compaiono sintomi neurologici acuti, è fondamentale un rapido approfondimento per escludere complicanze del sistema nervoso centrale.

Una bambina di 5 anni è stata condotta presso il Pronto Soccorso Pediatrico per febbre protratta, faringodinia e dolenzia durante i movimenti del collo. L'esame clinico evidenziava un'ipertrofia della tonsilla sinistra con deviazione dell'ugola. Nel sospetto di ascesso tonsillare, venivano eseguiti esami di laboratorio con riscontro di lieve leucocitosi neutrofila, PCR debolmente aumentata e procalcitonina negativa; la radiografia del torace ha mostrato uno sfumato addensamento polmonare sinistro. La valutazione otorinolaringoiatrica ha escluso la presenza di ascessi paratonsillari e/o retrofaringei. La clinica lasciava comunque poco sereni, motivo per cui si decideva di avviare terapia antibiotica empirica endovena con Ceftriaxone. Durante l'osservazione la bambina ha presentato un episodio acuto caratterizzato da ipertono, deviazione del capo, ammiccamento, ruminazione, *bavage* e perdita del controllo sfinterico della durata di circa 35 minuti compatibile con stato di male epilettico. Dopo stabilizzazione la TC encefalo in urgenza non ha mostrato alcuna anomalia. La mente corre verso il sospetto di encefalite, pertanto viene effettuata subito una rachicentesi e associata terapia con aciclovir, mantenendo Ceftriaxone in corso. L'analisi chimico fisica, l'esame culturale e il pannello molecolare per meningiti su liquor risultano negativi. Viene, pertanto, eseguita RMN encefalo e collo che ha mostrato a livello orofaringeo un processo flogistico tonsillare sinistro con raccolta ascessuale e, in sede encefalica, multiple aree di alterato segnale a distribuzione multifocale cortico-sottocorticale e profonda, iperintense nelle sequenze FLAIR. Il quadro neuroradiologico appariva di dubbia interpretazione con i seguenti sospetti diagnostici: Edema vasogenico post-infettivo? Encefalopatia infettiva/post-infettiva ADEM-like?

Nel frattempo la piccola si manteneva in buone condizioni generali, ma rimaneva da dirimere il quadro diagnostico, motivo per cui, a distanza di 96 ore dal precedente, è stato ripetuto nuovo esame RMN, che documentava un miglioramento globale del quadro neuroradiologico, compatibile quindi con edema vasogenico post critico, sebbene, purtroppo, era evidente il peggioramento in termini di incremento dimensionale di un'unica alterazione di segnale in sede rolandica sinistra che non permetteva di escludere del tutto l'ipotesi di un processo infiammatorio disimmune.

A completamento diagnostico è stato eseguito, altresì video-EEG in sonno e in veglia con tracciato indicativo di sofferenza elettrica cortico-sottocorticale. Gli esami sierologici, giunti successivamente, hanno rilevato la presenza di IgM positive per *Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae* in associazione a positività di IgM e IgG per EBV attribuibile verosimilmente a fenomeni di *cross*-reattività anticorpale e la cui correlazione con il quadro clinico potrebbe avere solo una funzione di *trigger*.

Dopo discussione multidisciplinare, non potendo escludere l'ipotesi di un'encefalopatia disimmune post-infettiva, la bambina riceveva terapia endovena con immunoglobuline e terapia neuroprotettiva con levetiracetam, in assenza di nuovi episodi critici e/o segni e sintomi neurologici. Dopo la dimissione, a distanza di circa 40 giorni dal precedente esame, è stata eseguita una RMN di controllo che ha evidenziato la normalizzazione del quadro neuroradiologico e la scomparsa della lesione fluido-corporeale a livello tonsillare.

Conclusione

L'encefalite post-infettiva/disimmune è un'infezione cerebrale che può insorgere dopo infezione, spesso virale, non causata direttamente dall'agente infettivo, ma da una risposta immunitaria aberrante contro il sistema nervoso centrale. I sintomi includono alterazione dello stato di coscienza, convulsioni, *deficit* neurologici e febbre. La diagnosi si basa su criteri clinici, radiologici e laboratoristici, anche in assenza di autoanticorpi specifici. La tempestività del riconoscimento e del trattamento immunomodulante è fondamentale per il recupero neurologico. Il caso descritto sottolinea come anche eventuali infezioni delle vie respiratorie, apparentemente banali, possano fungere da *trigger* di eventi neurologici complessi. La comparsa di sintomi come convulsioni, rigidità o alterazioni dello stato di coscienza non deve mai essere sottovalutata e richiede un approccio multidisciplinare e un percorso decisionale tempestivo dal quale dipende l'out come del paziente.

L'encefalite post-infettiva o disimmune seppur rara, rappresenta una sfida diagnostica perché può presentarsi senza marcatori sierologici specifici o con reperti neurologici inizialmente ambigui. È importante guardare il bambino nella sua globalità: un'infezione locale non sempre rimane confinata al faringe o al polmone e il sistema immunitario può rispondere in maniera abnorme. Il lavoro di squadra, l'osservazione attenta e, soprattutto, la sinergia dell'expertise neurologica pediatrica e di quella neuroradiologica hanno permesso di condurre un adeguato work-up diagnostico ed il migliore percorso decisionale e terapeutico.

Bibliografia di riferimento

- Hung KL, Liao HT, Tsai ML. Postinfectious encephalomyelitis: etiologic and diagnostic trends. *J Child Neurol*. 2000 Oct;15(10):666-70. doi: 10.1177/088307380001501005. Erratum in: *J Child Neurol* 2000 Dec;15(12):802. PMID: 11063080.
- Olivé-Cirera G, Fonseca E, Chen LW, et al.. Spanish Pediatric Autoimmune Encephalitis study group. Differential diagnosis and comparison of diagnostic algorithms in children and adolescents with autoimmune encephalitis in Spain: a prospective cohort study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2025 Jan;24(1):54-64. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00443-5. PMID: 39706634.
- Brisca G, Marini C, Buratti S, et al. Acute pediatric encephalitis: etiology, course, and outcome of a 12-year single-center immunocompetent cohort. *J Neurol*. 2023 Oct;270(10):5034-5047. doi: 10.1007/s00415-023-11847-3. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37400659.

Desaturazione senza direzione, microshunt e rivelazione

Federica Mela¹, Angelo Gentile¹, Francesca Canzoneri², Luca Grasselli²

¹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze materno-infantili (DINOEMI), Università degli studi di Genova, Genova

²Pronto Soccorso Pediatrico e Unità di Medicina d'Emergenza, Dipartimento di Medicina d'Emergenza, Anestesia e Terapia Intensiva, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Introduzione

La desaturazione costituisce un reperto clinico che richiede una diagnosi differenziale ampia e strutturata. In assenza di febbre, di marcatori flogistici elevati o di segni di distress respiratorio, devono essere considerate patologie parenchimali polmonari, shunt vascolari intracardiaci o intrapolmonari, alterazioni della capacità di trasporto dell'ossigeno e sindromi da ipoventilazione. Le malformazioni artero-venose (MAV) polmonari rappresentano una causa rara ma clinicamente rilevante, soprattutto quando associate a Teleangectasia Emorragica Ereditaria (HHT o sindrome di Rendu-Osler-Weber).

Presentazione del caso

Una ragazza di 14 anni veniva inviata al nostro Pronto Soccorso in seguito al riscontro ambulatoriale di desaturazione, nel contesto di un quadro clinico caratterizzato da tosse e rinite persistenti da circa due settimane, in stabile apiressia. La paziente non aveva beneficiato di terapia sintomatica, né di duplice terapia antibiotica, intraprese a seguito dell'evidenza radiologica di un aspecifico rinforzo della trama interstiziale polmonare. Non presentava storia di anemia né di episodi emorragici maggiori o sanguinamenti clinicamente significativi. In Pronto Soccorso la desaturazione si confermava il principale elemento clinico, sebbene non severa e responsiva a ossigenoterapia a basso flusso. La paziente si presentava eupnoica e apiretica; l'auscultazione toracica risultava negativa per reperti patologici. Si osservava inoltre una cianosi subungueale simmetrica. Veniva ripetuta una radiografia del torace, che escludeva processi flogistici parenchimali (Figura 1) e veniva ricoverata per gli approfondimenti e le cure del caso.

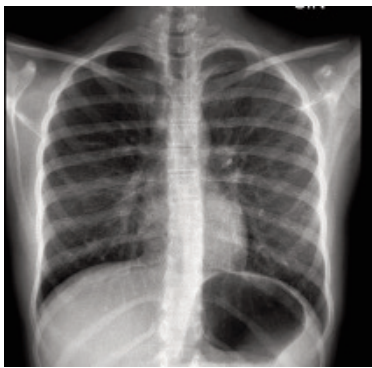


Figura 1. Rx del torace.

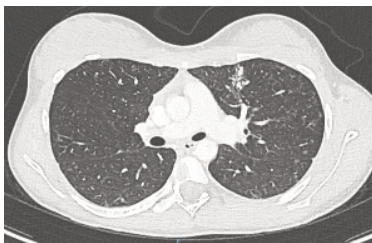


Figura 2. TC del torace.

L'assenza di febbre, la normalità degli indici di flogosi e la negatività degli accertamenti microbiologici rendevano improbabile un'etiologia infettiva acuta. L'emocromo documentava poliglobulia, verosimilmente secondaria all'ipossiemia cronica, senza ulteriori elementi di rilievo. L'ecocardiografia escludeva difetti strutturali cardiaci, segni indiretti di sovraccarico delle sezioni destre o ipertensione polmonare. Il quadro clinico imponeva l'esplorazione delle principali cause non infettive e non cardiogene di desaturazione persistente, tra cui sindromi da ipoventilazione, emoglobinopatie, patologie polmonari interstiziali e shunt destro-sinistro. Una sindrome ipoventilatoria veniva considerata poco probabile alla luce della presentazione clinica e della normocapnia documentata ai controlli seriati dell'emogasanalisi venosa. In considerazione della marcata poliglobulia (emoglobina 19 g/dL) venivano eseguiti uno striscio di sangue periferico, negativo per atipie della linea bianca, e una elettroforesi dell'emoglobina, risultata nella norma.

Si procedeva quindi a TC del torace con mezzo di contrasto, che evidenziava multiple formazioni pseudonodulari bilaterali conferenti un disomogeneo aspetto *a vetro smerigliato*. Alcune di queste, di maggiori dimensioni, mostravano una chiara architettura (iper)vascolare interna. I reperti, simmetrici, risultavano suggestivi di multiple malformazioni vascolari di tipo *microshunt* artero-venosi intraparenchimali (Figura 2). Alla luce dei reperti TC, acquisiva maggiore rilevanza il dato anamnestico di epistassi ricorrente, precedentemente non valorizzato per la modesta entità e la risoluzione spontanea degli

episodi, nonché l'anamnesi familiare positiva per epistassi nel ramo materno (madre e nonna). La presenza di MAV o teleangectasie viscerali, epistassi spontanee ricorrenti e familiarità per epistassi in familiari di primo grado consentiva di soddisfare tre dei quattro criteri di Curaçao per la diagnosi di HHT¹. Le valutazioni otorinolaringoiatrica e dermatologica confermavano la presenza di teleangectasie mucose a livello orale e nasale, completando il quadro diagnostico.

Si poneva pertanto diagnosi clinica di HHT con coinvolgimento polmonare da *shunt* intrapolmonari diffusi, responsabili di insufficienza respiratoria cronica e poliglobulia compensatoria. A completamento diagnostico, la paziente veniva sottoposta ad angio-RM encefalo-spinale ed ecografia addominale, che escludevano anomalie vascolari del sistema nervoso centrale e la presenza di teleangectasie o MAV viscerali. Venivano inoltre avviate indagini genetiche mirate (geni ENG, ACVRL1 e SMAD4), ancora in corso al momento della stesura.

Il monitoraggio continuo dei parametri vitali documentava episodi di desaturazione significativa durante il sonno, rendendo necessaria la prescrizione di ossigenoterapia domiciliare notturna. Alla dimissione veniva raccomandata prudenza nell'attività fisica, con controindicazione alle attività a rischio di embolia gassosa, nonché attenzione alle procedure potenzialmente associate a batteriemia (quali procedure odontoiatriche invasive), in considerazione del rischio di embolizzazione settica attraverso gli shunt artero-venosi. La paziente veniva quindi inserita in un percorso di follow-up multidisciplinare (pneumologico, genetico, otorinolaringoiatrico e neuroradiologico).

Conclusioni

Il caso evidenzia l'importanza di un approccio diagnostico strutturato alle cause non cardiache e non infettive di desaturazione cronica. La HHT deve essere inclusa nella diagnosi differenziale dell'ipossiemia persistente in età pediatrica, soprattutto in presenza di segni clinici talvolta considerati impropriamente *minori*, quali epistassi ricorrente, cianosi periferica e anamnesi familiare suggestiva. In aggiunta, è riportato in letteratura come in alcuni pazienti le MAV polmonari possano essere l'unico criterio clinico per porre un sospetto di HHT e giustificare l'indagine genetica². La TC del torace e la valutazione multidisciplinare si sono dimostrate fondamentali nell'identificazione del quadro malformativo vascolare viscerale responsabile dell'ipossia cronica. Il riconoscimento precoce della patologia è cruciale non solo per la gestione dell'ipossiemia, ma anche per l'impostazione di un adeguato follow-up e per la prevenzione secondaria di complicanze neurologiche, cardiologiche e infettive, potenzialmente severe.

Bibliografia

1. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet. 2000;91(1):66-67. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(20000306)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P.
2. Anderson E, Sharma L, Alsafi A, Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations may be the only clinical criterion present in genetically confirmed hereditary haemorrhagic telangiectasia. Thorax. 2022;77(6):628-630. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-218332.

Ipossiemia e poliglobulia in una adolescente: un caso di esordio polmonare di teleangiectasia emorragica ereditaria (HHT o Sindrome di Rendu-Osler-Weber)

Camilla Stagi

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DONIGMI), IRCSS Istituto Giannina Gaslini

La teleangiectasia emorragica ereditaria (HHT o Sindrome di Rendu-Osler-Weber) è una malattia autosomica dominante rara (prevalenza 1:5.000-8.000) caratterizzata da teleangiectasie mucocutanee e malformazioni artero-venose (MAV) viscerali. L'esordio in età pediatrica è infrequente e la diagnosi può essere ritardata quando la presentazione clinica è dominata da ipossiemia e poliglobulia, in assenza di un evidente quadro emorragico. Riportiamo il caso di una paziente di 14 anni, con anamnesi remota muta, ricoverata per insufficienza respiratoria in sospetta pneumopatia. All'anamnesi prossima presenza di tosse e rinite insorte senza febbre, con reperto radiografico toracico che mostrava una lieve accentuazione interstiziale ilo-perilare bilaterale ed addensamento parenchimale destro, motivo per cui veniva avviata terapia antibiotica empirica (amoxicillina-clavulanato e claritromicina). Il successivo riscontro di valori di saturazione di O₂ subottimali alle visite ambulatoriali presso il Pediatra Curante ne motivavano l'invio in Pronto Soccorso.

Gli esami ematochimici seriatî qui eseguiti evidenziavano un progressivo incremento dei valori di emoglobina (fino a 19 g/dL) ed ematocrito (53%), configurando un quadro di poliglobulia; indici infiammatori negativi. All'emogasanalisi riscontro di ipossiemia (pO₂ ~50 mmHg) in assenza di alterazioni ventilatorie significative. La paziente si presentava clinicamente in buone condizioni generali, con valori di SpO₂ 93-96% in aria ambiente, modesti reperti auscultatori e segni di cianosi subungueale riferita da mesi. Durante l'osservazione emergeva una lieve ossigeno-dipendenza (0.5-2 l/min); sospesa la terapia antibiotica per assenza di evidenze infettive.

In ricovero, la TC con mdc del torace evidenziava diffuse alterazioni vascolari polmonari compatibili con microshunt artero-venosi intrapolmonari, associati a modeste aree di edema/infiammazione e possibili microemorragie, suggestive di coinvolgimento polmonare in HHT. La valutazione otorinolaringoiatrica, integrata con un'anamnesi personale positiva per epistassi ricorrente e una storia familiare significativa (madre e altri familiari affetti da epistassi e teleangiectasie), consentiva la diagnosi clinica di HHT secondo i criteri di Curaçao (Tab. II). Ulteriori segni clinici includevano la presenza di teleangiectasie mucocutanee. La valutazione ematologica mostrava un quadro di poliglobulia compensatoria, con assetto coagulativo nei limiti. La RM encefalo-spinale con angio-RM mostrava un'iperintensità focale a livello della testa del nucleo caudato sinistro, meritevole di follow-up neuroradiologico. L'ecocardiografia risultava nella norma. La paziente veniva quindi dimessa in buone condizioni con programma di follow-up multidisciplinare e analisi genetica in corso; avviata anche a domicilio ossigenoterapia notturna a basso flusso (0.5-1 l/min) al fine di garantire un valore di SpO₂ >92%.

Questo caso illustra come l'HHT possa esordire in adolescenza con ipossiemia cronica e poliglobulia compensatoria, in assenza di epistassi clinicamente rilevante nella paziente stessa. Si tratta di una patologia congenita trasmessa con carattere autosomico dominante, sebbene in circa il 20% dei casi non vi sia storia familiare. Più dell'80% dei pazienti presenta mutazioni in uno dei seguenti geni: gene dell'endoglin (ENG), che codifica un recettore per i fattori di crescita trasformanti beta-1 (TGF-beta1) e TGF-beta3; gene *Activin A receptor-like type 1* (ACVRL1), che codifica la chinasi del recettore dell'attivina (ALK1); gene SMAD4 (MADH4), che codifica per la proteina SMAD4, una proteina attiva nella via di segnalazione del TGF beta. Le lesioni più frequenti e caratteristiche (Tab. I) sono teleangiectasie rosa-viola su viso, mucosa orale e nasale e punta delle dita di mani e piedi; lesioni simili possono essere presenti lungo la mucosa del tratto gastrointestinale e causare sanguinamenti gastroenterici ricorrenti. I pazienti possono inoltre sperimentare epistassi ripetute e profuse (Tab. I), così come possono essere presenti malformazioni artero-venose a livello polmonare, causa di shunt destro-sinistro di rilievo e quindi secondariamente di dispnea, astenia, cianosi o eritrocitosi. I primi segni della presenza di malformazioni artero-venose possono talvolta essere un ictus cerebrale, un attacco ischemico transitorio o un ictus quale risultato di un'embolia settica o non infetta. La poliglobulia, spesso interpretata come reperto secondario, rappresentava nel nostro caso la risposta fisiologica agli shunt artero-venosi polmonari diffusi. L'approccio multidisciplinare - pneumologia, cardiologia, neurologia, ematologia, genetica - si è

rivelato essenziale per la diagnosi e la gestione. L'HHT va considerata nella diagnosi differenziale dell'ipossia cronica inspiegata in età pediatrica, anche in assenza di manifestazioni emorragiche evidenti. L'applicazione sistematica dei criteri di Curaçao (Tab. II) e il coinvolgimento precoce della famiglia sono fondamentali per una diagnosi tempestiva e un adeguato follow-up.

Tab I. Manifestazioni cliniche di HHT (5)

Epistassi	90%
Telangiectasie mucocutanee	80%
MAV polmonari	30%
MAV epatiche	<30%
Sanguinamento gastro-enterico	15%
MAV cerebrali	10%
MAV spinali	1%

Tab II. Criteri di Curaçao

1. Epistassi: spontanee e ricorrenti
2. Teleangiectasie multiple in zone caratteristiche: labbra, cavità orale, naso e dita
3. Lesioni viscerali: teleangiectasie gastrointestinali, malformazioni artero-venose a livello polmonare, epatico, cerebrale e spinale
4. Storia familiare positiva per HHT in un parente di primo grado

Polmoni... di ferro!

Benedetta Breglia¹, Katrin Caiazza¹, Rosanna Masturzo¹, Roberto Petrocchi¹, Pierluigi Vuillemier², Fabio Antonelli², Alice Castaldo²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università degli studi di Salerno

²UOC Pneumologia ed UTSIR - AORN Santobono-Pausilipon

L'emosiderosi polmonare idiopatica (EPI) è una rara patologia cronica, caratterizzata da episodi ricorrenti di emorragia alveolare diffusa, con accumulo di emosiderina nei macrofagi polmonari e conseguente anemia sideropenica¹. La patogenesi rimane incerta, ma sono ipotizzati meccanismi autoimmuni e disfunzioni della barriera alveolo-capillare. La diagnosi, spesso tardiva, si basa sulla presenza della triade classica: anemia microcitica refrattaria, infiltrati alveolari e siderofagi al lavaggio broncoalveolare (BAL).

C., 5 anni, giungeva alla nostra attenzione per anemia microcitica grave (Hb 6,7 g/dl; MCV 69,7 fl) riscontrata dopo un episodio di emottisi. L'anamnesi personale remota e familiare risultavano negative. All'ingresso, le condizioni cliniche erano stabili, con riscontro di pallore e tachicardia sinusale. La radiografia toracica e la successiva angio-TC con mdc evidenziavano un quadro di alveolite diffusa (Figura).

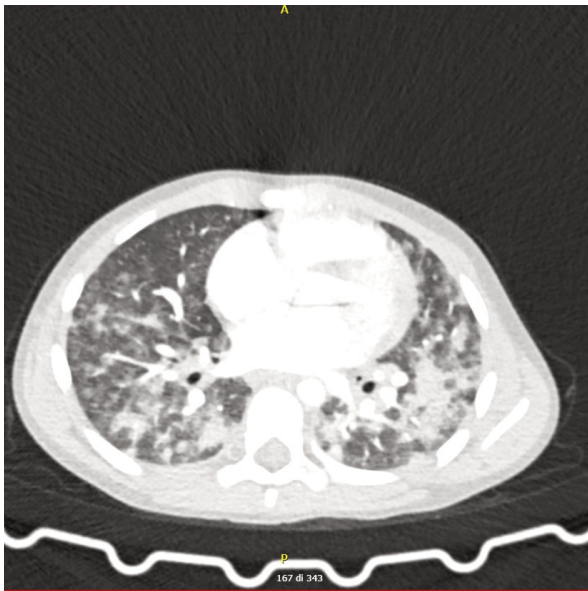


Figura. Scansione angioTC suggestiva di alveolite diffusa.

Veniva quindi ricoverata, trattata con trasfusione di emazie concentrate e ossigenoterapia ad alti flussi, sospesa dopo 3 giorni per progressivo e spontaneo miglioramento clinico. Nel sospetto di EPI, si escludevano cause secondarie (autoimmuni, cardiache, allergiche, nefrologiche) e si eseguiva broncoscopia con BAL, che mostrava >50% di istiociti alveolari contenenti granuli di ferro.

Veniva così confermata la diagnosi di EPI ed iniziata terapia con prednisone (1 mg/kg/die), cui seguiva miglioramento clinico e radiografico. Dopo due settimane, si osservava recidiva di anemia microcitica, per cui, previa valutazione oculistica, si aggiungeva in terapia l'idrossiciclorochina (7 mg/kg/die) e supplementazione marziale. Attualmente la paziente è clinicamente stabile in attesa di rivalutazione TC torace prevista a 6 settimane dalla recidiva per valutare l'eventuale *decalage* della terapia steroidea.

L'EPI rimane una sfida diagnostica e terapeutica. L'introduzione precoce di immunomodulatori può rappresentare un'opzione efficace nelle forme recidivanti, migliorando la prognosi, il rischio di recidiva e di fibrosi

polmonare e riducendo gli effetti tossici dell'esposizione cumulativa ai corticosteroidi². In prospettiva, studi multicentrici pediatrici e l'identificazione di biomarcatori specifici potrebbero migliorare la stratificazione del rischio e la personalizzazione terapeutica.

Bibliografia

1. Saha BK. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: A state of the art review. *Respir Med.* 2021 Jan;176:106234.
2. Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, Satyavani A, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr.* 2007 May;44(5):333-8.

Non tutte le fratture vengono per nuocere!

Letizia Sardella^{1,2}, Milena Mariani¹, Silvia Salvatore^{2,3}, Angelo Selicorni¹

¹Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile – S.C. Pediatria, Ospedale Sant'Anna, Como

²Università degli Studi dell'Insubria, Varese; ³UOC Pediatria, Ospedale Filippo del Ponte, Varese

Caso clinico

Presentiamo il caso di un ragazzo di 15 anni, giunto in prima visita presso il nostro ambulatorio di Genetica Clinica per fratture ossee multiple, occorse fin dai primi anni di vita.

In anamnesi familiare madre con noduli tiroidei in follow-up, nonno materno con osteoporosi (diagnosi all'età di 40 anni), padre e sorella minore in apparente buona salute.

Gravidanza normodecorsa, ecografie prenatali nella norma, decorso neonatale fisiologico.

Accrescimento staturo-ponderale e sviluppo neuromotorio nella norma.

In anamnesi ritardo dello sviluppo puberale e dolori addominali ricorrenti.

Giunge alla nostra attenzione per inquadramento diagnostico in considerazione di fratture multiple (9 fratture totali) occorse fin dai primi anni di vita, alcune per traumatismi minori.

Alla prima valutazione ambulatoriale il ragazzo si presentava in buone condizioni generali, con crescita staturo-ponderale regolare e sviluppo neuromotorio adeguato.

Eseguiti ematici per studio del metabolismo calcio-fosforo, risultati nella norma.

Consigliata esecuzione di DEXA con riscontro di ridotta densità minerale ossea (BMD) a livello della colonna (Z score < a -3 DS) per età e sesso e contenuto minerale osseo (BMC) ridotto per età anagrafica. Alla RMN della colonna, non evidenti crolli vertebrali.

Effettuato, a completamento, pannello mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) per i principali geni associati all'osteoporosi precoce e ai disturbi di fragilità ossea con riscontro di variante intronica a carico del gene PLS3 (c.582+1G>A), mai riportata in letteratura, il cui significato, secondo il sistema di interpretazione Franklin, è probabilmente patogenetica. In considerazione dell'anamnesi familiare, è stata estesa la valutazione genetica anche al nonno materno e l'analisi proposta ha evidenziato, nel patrimonio genetico del nonno, la medesima variante nel gene PLS3, localizzato sul cromosoma X.

Il risultato genetico ha permesso, in maniera indiretta, di dimostrare che la variante identificata è di origine materna (madre clinicamente non affetta, portatrice sana) e ha consentito, visto il dato di osteoporosi ad insorgenza precoce del nonno, di confermare una relazione tra presenza della variante nel gene PLS3 e patologia del metabolismo osseo. Questo riscontro ha permesso di rafforzare ulteriormente l'ipotesi che tale caratteristica genetica sia responsabile del quadro di suscettibilità a fratture multiple e contenuto minerale osseo ridotto osservato nel nostro paziente.

È stato avviato follow-up multidisciplinare, monitoraggio della densità minerale ossea tramite l'utilizzo della DEXA, metodica non invasiva e ripetibile, e terapia con bifosfonati con netto miglioramento clinico.

Discussione

L'osteoporosi ad esordio infantile rappresenta un gruppo eterogeneo di patologie rare, frequentemente sostenute da difetti genetici monogenici.

Tra questi, le mutazioni del gene PLS3 (Plastin 3) sono riconosciute come causa di una forma di osteoporosi legata al cromosoma X, caratterizzata da fratture ricorrenti degli arti lunghi, bassa densità minerale ossea (BMD), fratture da compressione vertebrale e perdita significativa di altezza in età adulta. L'età della prima frattura clinica varia da 1,5 a 13 anni.

Le manifestazioni extrascheletriche sono generalmente assenti o minime.

Il gene PLS3, localizzato sul cromosoma X, codifica per una proteina legante l'actina implicata nell'organizzazione del citoscheletro e nella funzione delle cellule ossee. Le varianti patogenetiche determinano un'alterazione della microarchitettura ossea e una riduzione della resistenza biomeccanica, più che un difetto primario della mineralizzazione.

Dal punto di vista clinico, l'osteoporosi da PLS3 si manifesta prevalentemente nei maschi emizigoti, le femmine eterozigoti mostrano generalmente un fenotipo più lieve o subclinico.

Per quanto riguarda il trattamento, l'utilizzo di bisfosfonati (in particolare l'alendronato) rimane la strategia terapeutica più documentata, con evidenze di normalizzazione della BMD, rimodellamento dei corpi vertebrali compressi e riduzione significativa del tasso di fratture.

Il teriparatide è stato studiato in pazienti adulti con mutazioni PLS3, principalmente come terapia di seconda linea. Le linee guida internazionali per l'osteoporosi in età pediatrica raccomandano una diagnosi basata sulla combinazione di fratture clinicamente significative e ridotta BMD ed un approccio terapeutico personalizzato nei disordini monogenici della fragilità ossea.

Conclusioni

L'osteoporosi associata a mutazioni di PLS3 rappresenta una forma distinta di osteoporosi genetica caratterizzata da compromissione della qualità ossea. Essenziale è la diagnosi molecolare e dell'inquadramento multidisciplinare per ottimizzare la gestione clinica e sviluppare future strategie terapeutiche mirate.

Messaggi chiave

1. Non sottovalutare le fratture, soprattutto se causate da traumi minori.
2. Considerare sempre l'anamnesi familiare come parte integrante del processo diagnostico.
3. Grazie alla conferma molecolare, è possibile intraprendere la terapia con bifosfonati.

Bibliografia di riferimento

- Costa A, Martins A, Machado C, et al. PLS3 Mutations in X-Linked Osteoporosis: Clinical and Genetic Features in Five New Families. *Calcif Tissue Int.* 2024 Feb;114(2):157-170. doi: 10.1007/s00223-023-01162-4. Epub 2023 Dec 3. PMID: 38043102; PMCID: PMC10803541.
- Velandia-Avendaño MC, et al. X-linked osteoporosis due to PLS3 pathogenic variant. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2025.
- Zhong W, et al. The intricate mechanism of PLS3 in bone homeostasis and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023.
- Ward LM, et al. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):e2088–e2097.
- Costantini A, Mäkitie RE, Hartmann MA, et al. Early-Onset Osteoporosis: Rare Monogenic Forms Elucidate the Complexity of Disease Pathogenesis Beyond Type I Collagen. *J Bone Miner Res.* 2022 Sep;37(9):1623-1641. doi: 10.1002/jbmr.4668. Epub 2022 Sep 11. PMID: 35949115; PMCID: PMC9542053.

L'asse intestino-cervello colpisce ancora! Un caso di convulsioni benigne associate a Sapovirus

Maria Cristina Gauci^{1,2}, Silvia Marino², Carmela Gammeri^{1,2}, Valentina Maria Berto¹, Lucia Giovanna Tardino², Milena La Spina²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Catania

²U.O.C. Pediatria- Pronto Soccorso, A.O. Policlinico-San Marco

Un bambino di 17 mesi, precedentemente in buona salute, giungeva presso il Pronto Soccorso (PS) di un ospedale di I livello per un episodio critico caratterizzato da fissità dello sguardo e ridotta responsività, della durata di circa 15 minuti, risoltosi spontaneamente e seguito da sonnolenza post-critica. L'evento si verificava in corso di gastroenterite acuta insorta circa 48 ore prima, con episodi ripetuti di vomito e scariche diarroiche, in assenza di febbre. In PS venivano eseguiti esami ematochimici, che mostravano inversione della formula leucocitaria e lieve incremento della proteina C-reattiva, in assenza di alterazione elettrolitiche e metaboliche. Veniva inoltre eseguito ECG che risultava nella norma e TC encefalo in urgenza, che escludeva la presenza di processi espansivi o emorragici. Nelle ore successive il piccolo ha presentato un secondo episodio critico, caratterizzato da ipertono generalizzato, deviazione dello sguardo e cianosi periorale della durata di circa 1 minuto anch'esso a risoluzione spontanea. Nel sospetto clinico di encefalite, veniva avviata terapia antibiotica e antivirale e disposto trasferimento presso la nostra Unità Operativa.

All'arrivo in reparto il bambino presentava altri due brevi episodi critici ravvicinati e a risoluzione spontanea. Si disponeva esecuzione di video-EEG in veglia e in sonno e puntura lombare per lo studio chimico-fisico, citologico, colturale e autoimmunitario su liquor cefalorachidiano, RMN encefalo e sierologia per i principali patogeni neurotropi. Tutti gli accertamenti risultavano nella norma, consentendo di escludere un processo encefalitico infettivo o infiammatorio ad eccezione dell'EEG che documentava anomalie lente posteriori biemisferiche e anomalie parossistiche anteriori bilaterali. Considerato il quadro di gastroenterite, veniva analizzato anche un campione fecale mediante metodica multiplex PCR (*FilmArray*), che evidenziava la presenza di Sapovirus.

Alla luce del riscontro clinico e laboratoristico, supportati dal quadro EEG altamente suggestivo, veniva posta diagnosi di crisi convulsive benigne associate a gastroenterite.

Durante la degenza non si sono registrati ulteriori episodi critici e la sintomatologia gastroenterica è regredita progressivamente, con normalizzazione degli indici laboratoristici. Veniva dunque dimesso in buone condizioni cliniche con indicazione a rivalutazione elettroencefalografica che è stata eseguita a distanza di 1 mese e, come atteso in queste forme, ha mostrato normalizzazione del quadro elettrico presente in precedenza, a conferma dell'ipotesi diagnostica.

Il paziente è attualmente in follow-up presso il nostro ambulatorio da 6 mesi, senza ulteriori episodi critici.

Le crisi convulsive benigne associate a gastroenterite acuta (*Benign Convulsions with mild Gastroenteritis*, CwG) rappresentano un'entità clinica descritta prevalentemente nel lattante e nel bambino tra i 6 mesi e i 3 anni, caratterizzata da crisi convulsive afebrili che insorgono nel contesto di una gastroenterite anche lieve, in assenza di alterazioni elettrolitiche, metaboliche, neuroradiologiche o liquorali. L'incidenza reale non è facilmente stimabile, ma in alcune casistiche asiatiche le CwG rappresentano fino al 2-3% delle crisi convulsive nel lattante che giunge all'osservazione in PS. Le crisi si presentano tipicamente nelle prime 24-72 ore dall'esordio della gastroenterite e possono essere multiple e ravvicinate, spesso di breve durata e con risoluzione spontanea. La prognosi è generalmente ottima, con sviluppo neurologico normale e bassissimo rischio di epilessia successiva. Dal punto di vista eziologico, l'associazione più frequentemente descritta è con il Rotavirus, storicamente il principale agente implicato. Negli ultimi anni con la diffusione della vaccinazione anti-rotavirus e l'introduzione delle metodiche molecolari, è stata riportata con frequenza anche l'associazione con Norovirus. Studi osservazionali suggeriscono che questi virus possano essere responsabili della maggior parte dei casi documentati. I meccanismi fisiopatologici non sono ancora del tutto chiari, tra le ipotesi più accreditate vi è l'effetto neurotrofo diretto dei virus enterici, il coinvolgimento di mediatori infiammatori e citochine, le alterazioni transitorie dell'eccitabilità neuronale attraverso l'asse intestino-cervello, il ruolo delle tossine virali (ad esempio NSP4 del rotavirus) che possono influenzare il sistema nervoso centrale (SNC).

Il concetto di asse intestino - cervello suggerisce che le infezioni gastrointestinali possano modulare l'attività neuronale mediante crosstalk tra enterociti, microbiota intestinale e SNC, con rilasci di citochine, neurotrasmettitori e metaboliti microbici che alterano temporaneamente l'eccitabilità corticale. Studi recenti indicano

che anche l'infezione da virus emergenti come Sapovirus possano, tramite meccanismi simili, scatenare convulsioni afebrili nei lattanti, evidenziando l'importanza del *dialogo* neuro-immuno-intestinale. Nel nostro caso, l'identificazione del Sapovirus mediante PCR fecale amplia il potenziale spettro eziologico delle CwG, suggerendo che oltre a Rotavirus e Norovirus, altri enterovirus possono essere implicati. Il riconoscimento precoce di questo quadro è fondamentale nella pratica pediatrica, per evitare indagini non necessarie e trattamenti epilettici cronici, dato il carattere transitorio e benigno della condizione.

Bibliografia di riferimento

- Meyer A, Mazzara C, Lava SAG, Treglia G, Bianchetti MG, Goeggel Simonetti B, Simonetti GD. Neurological complications of rotavirus infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2023;112(7):1565-1573. doi: 10.1111/apa.16775.
- Castellazzi L, Principi N, Agostoni C, Esposito S. Benign convulsions in children with mild gastroenteritis. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(5):690-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.014.
- Rubio E, Guillermo M, Carrascoso R, García J. Sapovirus infection as a cause of persistent viral diarrhea: case series and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43:55–59
- Cappellari AM, Mariani S, Bruschi G. Febrile seizures and convulsions with mild gastroenteritis: age-dependent acute symptomatic seizures. *Front Pediatr* 2023;11:1151770. doi: 10.3389/fped.2023.1151770.
- Vinjé J, Maria E, Flacco E. Global distribution of sporadic sapovirus infections: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16:e0255436.
- Wang D, Peng L, Li T, Xiao N. Benign convulsions with mild gastroenteritis in children: An emerging acute symptomatic seizures. *Pediatr Discov* 2024;2(2):e59. doi: 10.1002/pdi3.59.
- Kim BR, Choi GE, Kim YO, Kim MJ, Song ES, Woo YJ. Incidence and characteristics of norovirus-associated benign convulsions with mild gastroenteritis, in comparison with rotavirus ones. *Brain Dev*. 2018;40(8):699-706. doi: 10.1016/j.braindev.2018.04.001.
- Becker-Dreps S, González F, Bucardo F. Sapovirus: an emerging cause of childhood diarrhea. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34:1–29.

Alla ricerca delle lesioni dello splenio del corpo calloso

Martina Failla^{1,2}, Alessandra Iacono¹, Angela Troisi¹, Chiara Romeo³, Federico Marchetti^{1,4}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

³SSD di Neuroradiologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Introduzione

Le alterazioni transitorie del corpo calloso (CC) sono associate ad un'ampia varietà di cause eziologiche. Descriviamo un caso di un bambino esordito con crisi convulsive, oltre alle alterazioni motorie e comportamentali.

Caso clinico

Bambino di 3 anni con episodio convulsivo generalizzato associato a febbre, rinite e tosse dal giorno precedente. Insorgono poi irritabilità, movimenti scoordinati, eloquio confuso, impossibilità nel mantenimento della stazione eretta. Agli esami di laboratorio lieve leucocitosi neutrofila (globuli bianchi 14720/mm³, neutrofili 9310/mm³), proteina C reattiva 24 mg/dl, lieve iponatremia (133 mMoli/L). Nelle ore successive altre quattro crisi generalizzate e numerose brevi crisi con arresto motorio e perdita di contatto. TAC encefalo negativa; alla rachicentesi l'esame chimico-fisico e microarray per virus-batteri risultano negativi. Alla RM encefalo riscontro di area focale con alterato segnale in corrispondenza dello splenio del CC (Figura).

Iniziata terapia con levetiracetam, con riduzione delle crisi. Persistenza delle difficoltà nell'eloquio e nella marcia. Impostata terapia con bolus di steroide (20 mg/kg/die) per tre giorni e IVIG endovena (1 g/kg/die) per due giorni, con progressivo miglioramento clinico. Nell'arco di 7 giorni risoluzione della sintomatologia, con scomparsa dell'irritabilità, ripresa di linguaggio orientato e funzionalità motoria nella norma. Escluse le possibili cause di encefalite su base autoimmune (negatività autoanticorpi, su sangue e liquor). Dagli esami infettivologici positività sulle feci per Astrovirus. Alla dimissione EEG nella norma. Al follow-up a distanza di 15 giorni ripresa del comportamento abituale, con restante sintomatologia regredita. La RMN encefalo a 3 mesi ha mostrato una regressione della lesione splenia.

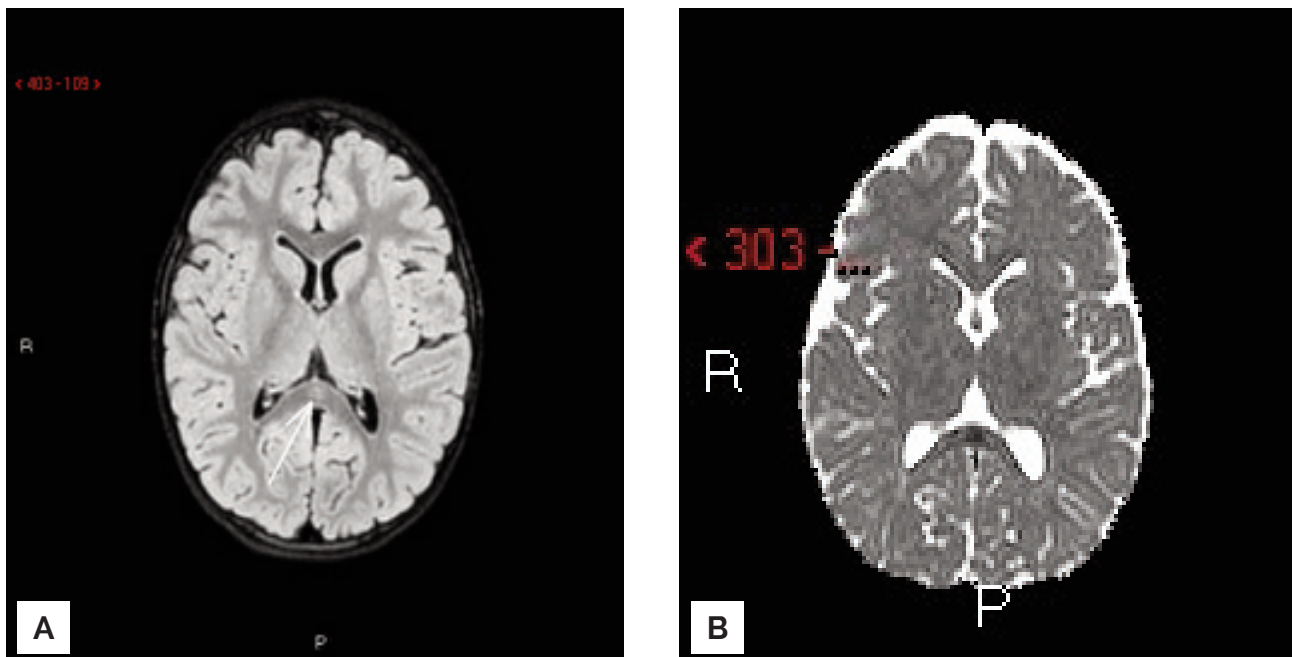


Figura. RM encefalo con mezzo di contrasto. Millimetrica lesione ovalare localizzata in corrispondenza dello splenio del corpo calloso e caratterizzata da sfumata iperintensità in FLAIR (A), assenza di significativo contrast enhancement dopo somministrazione ev di mdc e restrizione della diffusione/*apparent diffusion coefficient* (ADC) (B), come da edema citotossico. Non si evidenziano alterazioni morfologiche macroscopiche né significative ulteriori aree di alterato segnale a carico del tessuto encefalico in sede sovra e sottotentoriale. Il sistema ventricolare è in sede, nella norma per morfologia e dimensioni.

Discussione

Il quadro clinico di encefalite lieve/encefalopatia con lesione spleniale reversibile (MERS) si presenta in corso di infezione virale o batterica, ed è la causa più comune della sindrome da lesione spleniale reversibile (RESLES), condizione associata ad un'ampia varietà di cause eziologiche (infezioni, neoplasie, epilessia, disordini metabolici e alterazioni elettrolitiche). Il meccanismo patogenetico della MERS sembra essere indiretto, immuno-mediato.

Il quadro di encefalite si presenta di solito concomitante a sintomi di un'infezione virale (o batterica). Il sintomo neurologico comune è l'alterazione dello stato di coscienza, associato ad anomalie del linguaggio e comportamento, convulsioni, debolezza muscolare, oftalmoplegia, allucinazioni visive, atassia, paralisi del nervo facciale e disturbi del visus. Il caso descritto si caratterizza per un esordio encefalitico con numerose crisi convulsive e suggerisce l'importanza di eseguire la RM encefalo che, in questi casi, nella evidenza di lesioni spleniali, caratterizza una entità clinica con, di solito, evoluzione favorevole. La terapia steroidea (e IVIG) è controversa ma nel nostro caso sembra essere stata favorevole.

Bibliografia di riferimento

- Yıldız AE, Maraş Genç H, Gürkaş E, et al. A Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion in children. *Diagn Interv Radiol* 2018;24:108–112.
- Moors S, Nakhostin D, Ilchenko D et al. Cytotoxic lesions of the corpus callosum: a systematic review. *European Radiology* 2024; 34:4628-4637.
- Chen H, Yu X, Chen Y et al. Reversible splenial lesion syndrome in children: a retrospective study of 130 cases. *Front Neurol*. 2023; 14: 1241549.
- Ventresca S, Guiducci C, Tagliani S, Dal Bo S, Ricciardelli P, Cenni P, Marchetti F. MER... avigliosamente scomparire: Mild encephalitis/encephalopathy with reversibile splenial lesion. *Medico e Bambino Pagine Elettroniche* 2020;23(4):77-78.
- Romeo M, Polselli M, Mantero V, Moavero R, Mazzone L, Valeriani M. Clinical Variability of Pediatric MERS: Insights from a Retrospective Observational Study. *J Clin Med*. 2025;14(12):4169. doi: 10.3390/jcm14124169.

Se la forza va via, pensa alla miastenia

Federica Mela¹, Angelo Gentile¹, Luca Grasselli², Francesca Canzoneri²

¹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze materno-infantili (DINOEMI), Università degli studi di Genova, Genova

²Pronto Soccorso Pediatrico e Unità di Medicina d'Emergenza, Dipartimento di Medicina d'Emergenza, Anestesia e Terapia Intensiva, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Introduzione

La miastenia *gravis* giovanile (*juvenile myasthenia gravis*, JMG) è una rara malattia autoimmune della giunzione neuromuscolare post-sinaptica, sostenuta più frequentemente da autoanticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (anti-AChR), più raramente da anticorpi anti-MuSK. La malattia si presenta tipicamente con debolezza muscolare fluttuante e affaticabilità che peggiorano con l'attività e migliorano con il riposo, coinvolgendo più frequentemente i muscoli oculari, bulbari e prossimali degli arti. In età pediatrica, l'esordio può essere insidioso e inizialmente sottovalutato, con conseguente ritardo diagnostico. L'incidenza è bassa, stimata tra circa 1 e 5 casi per milione di bambini per anno. L'esordio è più comune in età scolare-adolescenziale e la predominanza femminile tende a emergere soprattutto nelle forme post-puberali. La diagnosi richiede un approccio integrato basato su valutazione clinica, test neurofisiologici, ricerca sierologica degli autoanticorpi e imaging toracico per la valutazione del timo.

Presentazione del caso

Presentiamo il caso di un ragazzo di 14 anni giunto alla nostra osservazione per comparsa di difficoltà alla deambulazione e dolore ai quadricipiti, seguiti da un episodio di caduta durante la marcia. In anamnesi remota presentava sordità congenita bilaterale, trattata mediante impianto cocleare. In anamnesi recente era riferito, circa un mese prima, un episodio caratterizzato da improvviso inciampo durante la deambulazione, in assenza di dolore, non ulteriormente approfondito in quanto insorto in concomitanza ad un episodio di gastroenterite e pertanto inizialmente interpretato come possibile manifestazione post-infettiva.

All'esame neurologico si rilevavano ptosi palpebrale bilaterale, accentuata durante lo sguardo protratto verso l'alto e con carattere faticabile, in assenza di diplopia, debolezza muscolare moderata dei gruppi prossimali degli arti superiori e inferiori con conservazione della forza distale, deambulazione autonoma ma instabile e faticabilità alla flessione del capo, senza segni di interessamento bulbare o respiratorio. Nel successivo approfondimento presso un centro di riferimento per le patologie neuromuscolari pediatriche, la stimolazione nervosa ripetitiva a bassa frequenza evidenziava un decremento dell'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto (CMAP) superiore al 10%, indicativo di un difetto della trasmissione neuromuscolare di tipo post-sinaptico, in assenza di reperti suggestivi di neuropatia periferica o miopatia. Il *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) score risultava pari a 18/39, indicativo di una forma lieve di miastenia *gravis* generalizzata (classe II secondo MGFA). La TC del torace non mostrava lesioni focali sospette e documentava la presenza di tessuto timico in sede mediastinica anteriore. Il dosaggio sierologico risultava positivo per anticorpi anti-AChR, mentre gli anticorpi anti-MuSK erano negativi. Sulla base dei reperti clinici e laboratoristici veniva posta diagnosi di miastenia *gravis* giovanile sieropositiva.

Veniva quindi avviata terapia con piridostigmina, progressivamente titolata da 0,5 mg/kg/die fino a 3 mg/kg/die. In associazione veniva introdotta terapia con prednisone alla dose di 1 mg/kg/die, seguita da riduzione graduale fino a sospensione. Nei giorni successivi si registrava un significativo miglioramento clinico, caratterizzato da riduzione della ptosi palpebrale e incremento della forza muscolare prossimale. Il paziente recuperava una deambulazione stabile, mantenendo una buona tolleranza allo sforzo. Durante il ricovero non si evidenziavano segni di interessamento bulbare o respiratorio; entro sette giorni dall'inizio del trattamento il punteggio QMG si riduceva a valori inferiori a 5/39. Veniva inoltre programmato un follow-up specialistico periodico, finalizzato al monitoraggio clinico e alla rivalutazione del residuo timico, con eventuale indicazione a timectomia in caso di persistenza o recidiva della sintomatologia nonostante terapia.

Conclusioni

Questo caso sottolinea l'importanza di considerare la miastenia *gravis* giovanile nella diagnosi differenziale della debolezza muscolare fluttuante in età pediatrica, anche in presenza di un esordio apparentemente aspecifico o inizialmente attribuibile a condizioni intercorrenti, e richiama il possibile ruolo dei *trigger* infettivi

nell'esordio della malattia. La concomitante sordità congenita ha rappresentato un ulteriore elemento di complessità nella valutazione clinica e nella gestione comunicativa, senza tuttavia condizionare l'esito terapeutico. La rapida remissione clinica osservata entro sette giorni appare coerente con i dati di letteratura relativi alla terapia combinata iniziale con anticolinesterasici e corticosteroidi nelle forme lievi-moderate, senza rendere necessario il ricorso a immunoglobuline endovena o plasmaferesi. La prognosi della miastenia gravis giovanile è generalmente favorevole, soprattutto in presenza di diagnosi precoce e adeguata gestione terapeutica.

Bibliografia di riferimento

- Bi Z, Wang Y, Zhao X, et al. Clinical features, treatment, and prognostic factors of childhood-onset myasthenia gravis in a large Chinese cohort. *Pediatr Neurol* 2023(146):31-39. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.008.
- Hayashi M. Pathophysiology of childhood-onset myasthenia: abnormalities of neuromuscular junction and autoimmunity and its background. *Pathophysiology* 2023(30):599-617. doi: 10.3390/pathophysiology30040043.
- Lin Y, Kuang Q, Li H, et al. Outcome and clinical features in juvenile myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2023(14):1119294-1119294. doi: 10.3389/fneur.2023.1119294.
- O'Connell K, Ramdas S, Palace J. Management of juvenile myasthenia gravis. *Front Neurol* 2020(11):743-743. doi: 10.3389/fneur.2020.00743.
- Prud'homme L, Gitiaux C, Barnerias C, et al. Myasthénie chez l'enfant avec atteinte oculaire. *J Fr Ophtalmol* 2024(47):104202-104202. doi: 10.1016/j.jfo.2024.104202.

Una leishmaniosi insidiosa: dalla otorrea febbrile durante il picco influenzale alla diagnostica point-of-care fuorviante

Matteo Operti¹, Marco Denina², Giulia Pruccoli², Raffaella Marino³, Silvia Garazzino⁴, Claudia Bondone⁴

¹SC Pediatria d'Urgenza, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza, Torino

²SSD Infettivologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza, Torino

³SC Pediatria Specialistica, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza, Torino

⁴Dipartimento di Scienze della Sanità Pubbliche e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino

La diagnosi differenziale in età pediatrica può essere resa insidiosa da bias cognitivi legati all'epidemiologia stagionale e da limitazioni intrinseche degli esami strumentali di primo livello. Presentiamo il caso di una bambina di 20 mesi, giunta in Pronto Soccorso nel mese di febbraio per febbre persistente da circa tre settimane, pallore ingravescente e un'otite media purulenta bilaterale.

L'anamnesi nutrizionale rivelava un allattamento materno predominante con uno scarsissimo introito di cibi ricchi di ferro, un dato che sembrava giustificare pienamente l'astenia e il pallore clinico in pieno benessere. I primi esami ematici venivano eseguiti tramite emocromo capillare (*point of care*), evidenziando una spiccata anemia microcitica e una franca leucopenia, ma una conta piastrinica ai limiti inferiori della norma (Tabella 1).

Comparazione dei valori tra emocromo capillare e prelievo venoso		
Parametro	Prelievo capillare (<i>point of care</i>)	Prelievo venoso
Leucociti	2300 /mmc	2570 /mmc
Emoglobina	6,6 g/dl	6,4 g/dl
Piastrine	146000 /mmc	41000 /mmc

In pieno periodo epidemico influenzale, la leucopenia veniva inizialmente interpretata come post-infettiva, mentre l'anemia veniva attribuita alla carenza marziale nutrizionale. L'apparente risparmio della linea piastrinica allontanava il sospetto di un interessamento midollare infiltrativo¹.

Tuttavia, alla ripetizione dell'emocromo su prelievo venoso si riscontra una discrepanza sostanziale: le piastrine, lette a 146000 /mmc dal prelievo capillare, erano in realtà 41000 /mmc, smascherando una grave citopenia trilineare. Tale artefatto, frequente nei test *point of care* pediatrici a causa dell'aggregazione piastrinica nel campione da digitopuntura, aveva temporaneamente occultato la gravità del quadro ematologico².

L'ecografia addominale confermava una milza megalica (diametro bipolare 12,5 cm) ed epatomegalia, precedentemente non riscontrate all'esame obiettivo per franca opposizione della paziente. Sottoposta ad aspirato midollare, lo striscio evidenziava numerose immagini intracellulari compatibili con amastigoti di *Leishmania*. La conferma arrivava dalla positività della diagnostica molecolare (PCR) e sierologica per *Leishmania infantum*^{3,4}. La paziente è stata tempestivamente trattata con amfotericina B liposomiale alla dose di 3 mg/kg per via endovenosa e supporto trasfusionale, con progressiva e completa normalizzazione delle tre linee cellulari e risoluzione della febbre. Per la concomitante otite, documentata da positività colturale per *Haemophilus influenzae*, ha assunto amoxicillina e acido clavulanico con buona risposta clinica.

Il caso sottolinea un duplice insegnamento clinico. Da un lato, il rischio della 'chiusura prematura' della diagnosi: un'anemia ipocromica in un toddler e una leucopenia in inverno sono scenari estremamente comuni, ma non devono far abbassare la guardia di fronte a febbre prolungata e visceromegalia⁵.

Dall'altro, evidenzia come l'emocromo capillare, per quanto utilissimo in urgenza, possa sovrastimare la conta piastrinica per difetti di campionamento, ritardando il riconoscimento di una patologia grave e potenzialmente letale come la leishmaniosi viscerale.

Bibliografia

1. Cascio A, Colomba C, Antinori S, et al. Pediatric visceral leishmaniasis in Italy: a retrospective study. *Eur J Pediatr* 2013;172:1395-9. doi: 10.1007/s00431-013-2053-y.
2. Lardaro T, Peberdy AH. Point-of-care testing in pediatric emergency medicine. *Pediatr Emerg Care* 2015;31(5):372-8. doi: 10.1097/PEC.0000000000000433.
3. Zampieri N, Pietrobelli A, Biban P. Visceral leishmaniasis in children: diagnostic challenges. *J Paediatr Child Health* 2010;46:142-5. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01650.x.
4. Cella D, Di Masi G. Iron deficiency anemia in children. *Ital J Pediatr* 2016;42:15-20. doi: 10.1186/s13052-016-0222-3.
5. Grimaldi-Bensouda L, Bricaire F, Reynier P, et al. Characteristics of pediatric visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:11-5. doi: 10.1097/INF.0000000000001711.

Un naso che sanguina troppo...

Elena Diprima¹, Rosalia Lisa Palermo¹, Laura Levantino², Giovanni Corsello^{1,3}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Palermo

²UOC di Pronto Soccorso Pediatrico, Azienda Ospedaliera Ospedali riuniti Villa Sofia-Cervello

³Dipartimento PROMISE G. D'Alessandro, Università degli Studi di Palermo

Virginia, 6 anni, giunge in PS Pediatrico per comparsa da qualche ora di un'improvvisa epistassi bilaterale, solo parzialmente controllabile con manovre compressive, senza altri sintomi associati.

L'anamnesi rivela una storia di epistassi ricorrenti monolaterali (>5 episodi/anno, dx > sin) dall'età di 3 anni, già in follow-up ORL e attribuita a *fragilità capillare*, per cui effettua cicli di trattamento con vitamina C+K e unguenti emostatici. Mai storia di altri sanguinamenti. Anamnesi familiare riferita negativa per diatesi emorragica. Obiettivamente la bambina si presenta in buone condizioni generali e con parametri vitali stabili; si notano alcune ecchimosi agli arti inferiori, riferite a traumi pregressi, per il resto l'obiettività generale appare nella norma. L'esecuzione di manovre compressive e l'applicazione nasale di acido tranexamico già in triage offrono solo un beneficio transitorio. Data la ripresa abbondante del sanguinamento bilateralmente, in sala rossa si procede al posizionamento di un accesso venoso, con esecuzione di prelievi ematochimici comprensivi dell'assetto coagulativo e somministrazione di acido tranexamico 15 mg/kg in infusione endovenosa, cui seguirà un arresto del sanguinamento attivo. Tuttavia, si nota la comparsa di micropetecchie nel sito di applicazione del laccio emostatico. Nell'attesa degli esiti degli esami ematici, si mantiene una idratazione endovena con soluzione fisiologica.

Gli esami ematochimici rivelano un quadro rassicurante, con esame emocromocitometrico nella norma (Hb 12.5 g/dL, MCV 77.2 fL, GB 16000/mm³, PLT 335000/mm³), PCR negativa, LDH negativo, ad eccezione di un modesto allungamento isolato dell'aPTT (45 sec, ratio 1.46), con PT e INR nella norma.

Il forte sospetto clinico guida la richiesta in urgenza del dosaggio del fattore di von Willebrand, antigene e attività. Nelle ore successive si assiste ad una ripresa del sanguinamento dalla narice destra, per cui si ripete la somministrazione di acido tranexamico endovena e si contatta il collega ORL reperibile, che posiziona un tampone nasale in polivinilacetato. Nel frattempo, i risultati di laboratorio confermano una carenza significativa di fattore di von Willebrand (vWF:Ag 26%, VWF attività 7.9%).

Viene dunque avviata, già in PS, la terapia sostitutiva con concentrati dei fattori vWF e VIII, con definitivo arresto del sanguinamento nasale e, anche nei giorni seguenti, assenza di ulteriori sanguinamenti.

Cosa ci insegna questo caso? L'epistassi in età pediatrica è all'ordine del giorno, ma non deve mai essere banalizzata. Una storia di epistassi ricorrenti, la bilateralità del sanguinamento e la refrattarietà ai comuni trattamenti emostatici - soprattutto a fronte di un aPTT isolatamente allungato - devono accendere un *campanello d'allarme* e guidarci verso il sospetto di una diatesi emorragica ereditaria, quale la malattia di von Willebrand, permettendo un intervento mirato e, spesso, salvavita.

Quando il cefaloematoma si fa complicato

Elisabetta Gibellato¹, Rossana Sara Lauriola¹, Martina Paredi¹

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Descriviamo il caso di E., neonato di 20 giorni nato a termine da parto distocico per applicazione di ventosa con comparsa alla nascita di lieve edema parietale sinistro. Dopo la dimissione dal nido, in decima giornata di vita, veniva riscontrata una tumefazione parieto-occipitale controlaterale. Valutato presso il PS di un altro centro, veniva dimesso in buone condizioni generali con diagnosi di cefaloematoma bilaterale.

Per persistenza delle tumefazioni bilaterali, unitamente alla comparsa di febbre e ipoalimentazione, in sedicesima giornata di vita E. veniva nuovamente condotto in PS e ricoverato per le cure del caso. Agli esami ematici veniva riscontrata leucocitosi neutrofila (GB 18200/mm³, N 46%) e lieve incremento degli indici di flogosi (PCR 17.8 mg/dl). Previa emocoltura, veniva quindi prontamente avviata terapia antibiotica empirica con Ampicillina e Gentamicina endovena. Tuttavia, nonostante l'avvio della terapia antibiotica, E. rimaneva febbrile. Inoltre, in ventesima giornata di vita si assisteva ad un incremento volumetrico delle tumefazioni craniche, confermato anche ecograficamente. Per lo sviluppo di stato settico, il neonato veniva trasferito presso la terapia intensiva neonatale del nostro centro per gli approfondimenti del caso.

All'arrivo in TIN veniva eseguita una TC encefalo che mostrava voluminose raccolte parietali bilaterali extracraniche con presenza, a livello parietale destro, di irregolarità della teca cranica sottostante con apparenti soluzioni di continuità. In considerazione del peggioramento clinico e dell'incremento degli indici di flogosi, veniva eseguito uno *shift* della terapia antibiotica con passaggio a Ceftriaxone endovenoso. Veniva inoltre eseguita una puntura lombare, risultata negativa (chimico-fisico nella norma, PCR virali e batteriche negative, colturale risultato poi negativo).

In ventunesima giornata di vita perveniva la positività dell'emocoltura eseguita in sedicesima giornata di vita per *E. coli* ESBL+. Sulla base dell'antibiogramma, veniva eseguito quindi un ulteriore *shift* a terapia antibiotica mirata con Meropenem e Linezolid. Nella stessa giornata veniva eseguita una RMN encefalo che confermava la presenza di ematoma extracranico bilaterale, maggiore a destra e con rarefazione ossea contestuale, suggerendo la presenza di una concomitante osteomielite. Veniva quindi eseguita una valutazione specialistica neurochirurgica con esecuzione di drenaggio bilaterale delle raccolte. L'esame colturale del materiale drenato, ematico a sinistra ed ematico-purulento a destra, successivamente mostrava positività per *E. Coli*. Veniva quindi proseguita la terapia antibiotica con Meropenem e Linezolid, quest'ultimo sospeso dopo 4 giorni in seguito a discussione multidisciplinare con i colleghi neurochirurghi e infettivologi e prosecuzione del solo Meropenem. Durante la degenza si assisteva a un progressivo miglioramento del quadro clinico, con sviluppo di apiressia, negativizzazione degli indici di flogosi, e netta riduzione delle tumefazioni parietali bilaterali, documentata anche dalla RMN di controllo eseguita al termine delle 4 settimane di terapia antibiotica con meropenem. E. veniva quindi dimesso in buone condizioni generali con controllo neurochirurgico a 1 settimana e RMN di controllo a 3 mesi, che ha poi mostrato una completa risoluzione del quadro.

L'osteomielite cranica primaria è una condizione rara nel periodo neonatale, rappresentando una sfida diagnostica sia per l'eccezionalità della condizione, sia per la potenziale rapidità di diffusione intracranica (empiemi, ascessi, trombosi dei seni venosi durali). Generalmente, come nel caso di E., la patogenesi è da inoculazione diretta o contiguità, dove il trauma da parto (ventosa ostetrica) e il cefaloematoma fungono da fattori predisponenti alla colonizzazione batterica^{1,2}. Il caso presentato è emblematico per tre diversi elementi chiave. Innanzitutto, l'eziologia microbiologica: l'isolamento di *E. coli* ESBL+ conferma come i patogeni coinvolti spesso riflettano la flora vaginale materna o l'ambiente nosocomiale, richiedendo regimi antibiotici mirati e di lunga durata (4-6 settimane)^{3,4}. In secondo luogo, è interessante la presenza di un elemento clinico fuorviante, ovvero la tumefazione fluttuante, segno distintivo della patologia, che mimava inizialmente un cefaloematoma benigno. Tuttavia, l'insorgenza di segni sistemici (febbre, ipoalimentazione, scadimento delle condizioni generali) e l'incremento volumetrico delle raccolte hanno imposto il ricorso precoce alla RM encefalo, gold standard diagnostico per distinguere il coinvolgimento dei tessuti molli dall'erosione ossea.

Infine, il nostro caso evidenzia l'importanza della gestione multidisciplinare neonatologica, neurochirurgica e infettivologica di questa condizione. In particolare, il drenaggio tempestivo del materiale purulento è cruciale non solo a scopo terapeutico, ma anche diagnostico per l'identificazione del patogeno mediante coltura diretta, e quindi per un'appropriata terapia antibiotica⁵.

In conclusione, il caso di E. ci insegna che il passaggio da una condizione parafisiologica a una potenziale emergenza neurologica può essere subdolo. Il cefaloematoma non va mai considerato come un reperto statico: un monitoraggio clinico rigoroso e il ricorso a imaging di secondo livello sono fondamentali per prevenire complicanze potenzialmente irreversibili e garantire un trattamento precoce con prognosi eccellente.

Bibliografia

1. De Boeck H. Osteomyelitis and septic arthritis in children. *Acta Orthop Belg* 2005;71:505-15.
2. Knudsen CJ, Hoffman EB. Neonatal osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72:846-51. doi: 10.1302/0301-620X.72B5.2211768.
3. Chiappini E, Mastrangelo G, Lazzeri S. A case of acute osteomyelitis: an update on diagnosis and treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:E539. doi: 10.3390/ijerph13060539.
4. Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health* 2013;49:760-8. doi: 10.1111/jpc.12211.
5. Castellazzi L, Mantero M, Esposito S. Update on the management of pediatric acute osteomyelitis and septic arthritis. *Int J Mol Sci* 2016;17:E855. doi: 10.3390/ijms17060855.

Febbre in neonato: non la *solita* sepsi

Corrado Matteo Di Febo¹, Marco Binotti², Ivana Rabbone³

¹Pediatra in formazione, Scuola di Pediatria, Università del Piemonte Orientale, Novara

²SCDO Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, AOU Maggiore della Carità, Novara

³SCDU Pediatria, AOU Maggiore della Carità, Novara

Parole chiave

Osteomielite neonatale, costa, *Staphylococcus epidermidis* meticillino-resistente (MRSE), sepsi neonatale tardiva.

Introduzione

L'osteomielite neonatale è una patologia rara e potenzialmente invalidante. La localizzazione costale è estremamente insolita, rappresentando circa l'1% di tutte le osteomieliti pediatriche. A causa di una presentazione clinica e laboratoristica spesso aspecifica, la diagnosi rappresenta una sfida clinica.



Figura. La paziente con l'osteomielite costale.

Caso clinico

Presentiamo il caso di una neonata di sette giorni, nata a termine, ricoverata in Terapia Intensiva Neonatale per sepsi tardiva (*late-onset sepsis*). In quinta giornata di degenza, nonostante il miglioramento dei parametri infiammatori, è comparsa una tumefazione non dolente alla parete toracica destra. La radiografia del torace è risultata negativa, mentre l'ecografia ha evidenziato una raccolta ascessuale.

Una successiva risonanza magnetica (RM) ha confermato la diagnosi di osteomielite della nona costa con ascesso dei tessuti molli. L'emocoltura ha isolato uno *Staphylococcus epidermidis* meticillino-resistente (MRSE).

La paziente è stata trattata con successo mediante una terapia antibiotica mirata con Vancomicina e Piperacillina-Tazobactam per via endovenosa per 14 giorni, seguita da Clindamicina orale per 20 giorni. Al termine del trattamento, si è ottenuta la completa risoluzione del quadro clinico senza necessità di intervento chirurgico.

Discussione e conclusione

Il caso illustra le difficoltà diagnostiche dell'osteomielite costale neonatale e sottolinea l'importanza di un attento esame obiettivo per individuare tumefazioni precoci, spesso invisibili alla radiografia convenzionale nelle fasi iniziali dell'infezione. La RM si conferma il *gold standard* per la diagnosi definitiva e la pianificazione terapeutica. La gestione del patogeno MRSE ha richiesto una strategia antibiotica prudentiale ad ampio spettro, mirata a coprire possibili co-infezioni non rilevate dalle singole emocolture. Il successo del trattamento medico conservativo dimostra che, attraverso una diagnosi tempestiva e un monitoraggio stretto, è possibile garantire una restitutio ad integrum evitando procedure chirurgiche invasive.

Febbre persistente, citopenia e sindrome nefrosica: una diagnosi possibile a prima vista!

Simone Imbrogiano^{1,2}, Silvia Marino¹, Milena La Spina¹, Ildebrando Patamia³, Daniela Cuzzubbo⁴, Piera Samperi⁴, Giulia Di Cataldo⁴, Alessandro Geremia⁵

¹UOC Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico,

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Catania, AOUP G. Rodolico-San Marco, Catania

³Laboratorio Analisi Centralizzato AOUP G. Rodolico-San Marco, Catania. Dipartimento Biometec

⁴Ematologia e Oncologia Pediatrica, AOUP G. Rodolico-San Marco, Catania

⁵UOC Malattie Infettive e Tropicali, AOUP G. Rodolico-San Marco, Catania

Caso clinico

Un bambino di 3 anni e mezzo, nato da genitori nigeriani residenti in Italia, vaccinazioni riferite in regola secondo calendario nazionale, giunge in Pronto Soccorso per febbre da 7 giorni (temperatura massima 39 °C), trattata su indicazione del pediatra curante con paracetamolo e antibiotico (cefixima), senza beneficio. Gli esami ematochimici evidenziano anemia microcitica con reticolocitopenia, piastrinopenia e linfocitosi (Hb 7.2 g/dL, GR 3.880.000/mmc, MCV 57.7 fL, Hct 22.4%, PLT 28.000/mmc, GB 5.100/mmc, N17%, L70.4%, M11.6%, reticolociti 0.34%) con PCR 9.8 mg/dL (v.n.<5). Il bambino viene quindi trasferito presso il reparto di oncoematologia pediatrica, dove si eseguono esami di secondo livello. Test di Coombs diretto risultato debolmente positivo, HPLC delle frazioni emoglobiniche nella norma, sierologia infettiva estesa negativa e studio delle sottopopolazioni linfocitarie con aumento dei linfociti T attivati.

Il bambino, altresì, per l'ulteriore riduzione del valore di emoglobina riceve una trasfusione di emazie concentrate. L'esame obiettivo e l'ecografia dell'addome evidenziano epatosplenomegalia e minimo versamento peritoneale; l'ecocardiografia mostra una piccola falda di versamento pericardico. La radiografia del torace evidenzia sfumate aree di addensamento parenchimale ilo-parailare, pertanto viene avviata antibioticoterapia con ceftazidime e claritromicina. Il sospetto clinico volge verso una patologia infiltrativa del midollo, i linfociti T attivati e l'epatosplenomegalia rinforzano l'idea di un forte impegno del sistema reticolo-endoteliale, motivo per cui in undicesima giornata di febbre viene eseguito aspirato midollare. Contestualmente, durante approfondimento anamnestico, i genitori riferiscono recente viaggio in Nigeria.

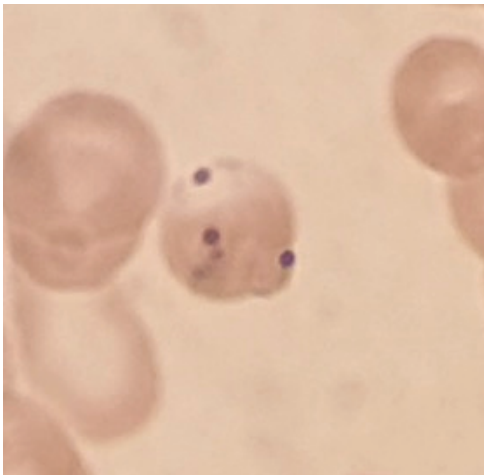


Figura 1. Foto del vetrino ottenuto da striscio sottile di sangue: emazia poli-parassitata, la metodica, rispetto alla goccia spessa, permette anche la diagnosi di specie.

Perché questo dato cambia completamente le priorità diagnostiche? Perché la Nigeria è un'area endemica per il *Plasmodium Falciparum*. La diagnosi più ovvia per spiegare febbre e citopenia diventa improvvisamente la malaria. Viene quindi eseguita una goccia spessa di sangue periferico che conferma la presenza di parassiti nei globuli rossi del piccolo (Figura 1).

In seguito a consulenza infettivologica, si dispone quindi il trasferimento presso la nostra unità di Pediatria e si avvia terapia con piperachina + diidroartemisinina (1 compressa/die per 3 giorni, da assumere a digiuno), per l'attento monitoraggio quotidiano di parassitemia, glicemia e funzione epato-renale. All'ingresso in reparto il piccolo appare in condizioni discrete, apiretico, con edema palpebrale, addome globoso e teso alla palpazione, lieve idrocele e imbibizione tissutale degli arti inferiori; alvo e diuresi regolari. La valutazione delle urine su spot mostra proteinuria (>1000 mg/dL), si procede quindi alla raccolta delle urine delle 24h con riscontro di proteinuria pari a 8.354 mg/24h, albuminuria 4456.1 mg/24h, creatinuria 264 mg/24h, e rapporto Pu/Cu pari a 31.6,

compatibile con diagnosi di sindrome nefrosica, secondaria ad infezione malarica.

Si prosegue con attento monitoraggio clinico, dei parametri vitali (Figura 2), valutazione della parassitemia a giorni alterni, diuresi e peso; dopo il terzo e ultimo giorno di terapia, come atteso, si assiste a progressivo miglioramento clinico, progressiva riduzione della proteinuria e totale assenza dei plasmodi agli esami di controllo, con dimissione del paziente in buone condizioni generali al giorno +8 dall'avvio della terapia presso il nostro reparto.

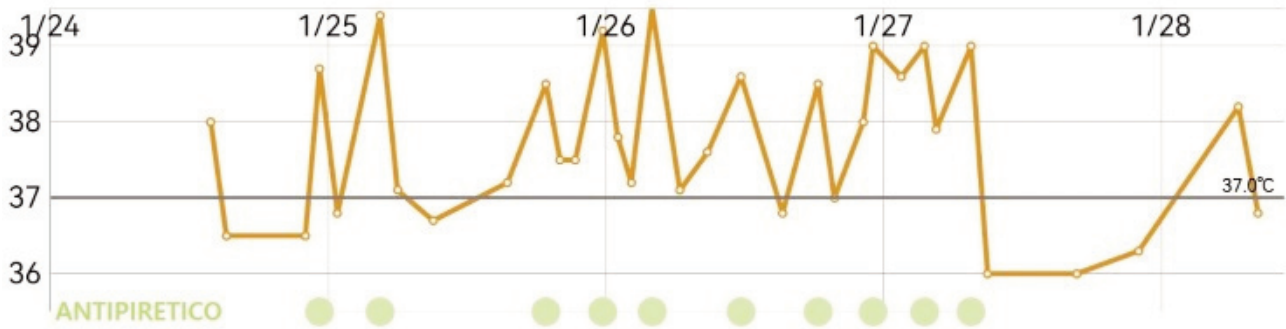


Figura 2. Curva termica ottenuta durante l'ospedalizzazione: da notare come l'ultimo episodio febbrile avvenga prima dell'inizio della terapia antiparassitaria.

Discussione

Nelle aree endemiche, la malaria rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità, con manifestazioni cliniche che possono essere estremamente variabili; la diagnosi deve sempre essere sospettata in tutti i soggetti con febbre persistente che vi hanno soggiornato, negli ultimi 3-4 mesi. Talune specie, e in particolar modo il *Plasmodium Falciparum*, possono determinare la comparsa di sintomi già dopo 6-7 giorni dalla puntura infettante dell'*Anopheles*. L'espressione clinica non ha una combinazione assolutamente specifica di segni e sintomi rispetto ad altre infezioni febbrili e la stessa periodicità della febbre (terzana o quartana a seconda dei casi) potrebbe non essere sempre evidente. D'altra parte, la citopenia bilineare (emazie e piastrine) è compatibile con l'infezione, così come l'interessamento epatico, splenico e renale che, seppur raramente, può estrinsecarsi in entità nosologiche quali la glomerulonefrite membranoproliferativa^{1,2} o la glomerulosclerosi focale segmentale nella variante *collapsing*^{3,4}. La glomerulonefrite non è comune e sembra che i bambini siano più predisposti a questa complicanza. L'incidenza si aggira intorno al 18%. Proteinuria lieve, microalbuminuria e cilindri urinari sono riportati nel 20-50% dei casi, mentre la sindrome nefrosica è rara². La patogenesi sembra multifattoriale: l'infezione parassitaria induce attivazione immunitaria con rilascio di citochine proinfiammatorie, formazione di immunocomplessi e danno endoteliale glomerulare, con possibile coinvolgimento diretto del plasmodio nel tessuto renale. La gravità della proteinuria, come nel caso riportato, è coerente con un danno glomerulare significativo, ma reversibile con l'eliminazione del parassita.

L'identificazione precoce e tempestiva è cruciale per prevenire complicanze gravi, in particolare nei bambini, nei quali l'infezione può complicarsi con forme di malaria cerebrale o altre manifestazioni severe, e la diagnosi è eseguibile mediante ricerca del parassita su sangue periferico.

Il caso clinico descritto sottolinea ancora una volta l'importanza cruciale di un'anamnesi dettagliata nell'inquadramento diagnostico e il valore dell'approccio multidisciplinare, che integrando competenze pediatriche, ematologiche, infettivologiche e nefrologiche ha permesso la guarigione completa del bambino, confermando la natura secondaria del danno renale, senza ricorrere a immunosoppressori. È verosimile che una maggiore tempestività nell'associare l'area di provenienza (Nigeria) ai sintomi (febbre e citopenia) avrebbe permesso un avvio più rapido della terapia antimalarica specifica, risparmiando al piccolo paziente un danno d'organo secondario e un ricovero più complesso e rischioso.

In sintesi, il caso ci ricorda che in medicina *l'occhio non vede ciò che la mente non conosce* e la conoscenza parte sempre da un'anamnesi accurata, base irrinunciabile per la tempestività diagnostica e la precocità del trattamento.

Bibliografia

- Shankar M, Udayashankar A. Heat, Humidity, and Hematuria: Glomerular Complications of Tropical Infections. *Glomerular Dis.* 2025;5(1):352-373. doi:10.1159/000547588.
- Silva GBD Junior, Pinto JR, Barros EJG, Farias GMN, Daher EF. Kidney involvement in malaria: an update. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017;59:e53. doi:10.1590/S1678-9946201759053.
- Amoura A, Moktefi A, Halfon M, et al. Malaria, Collapsing Glomerulopathy, and Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(7):964-972. doi:10.2215/CJN.00590120.
- Azhar M, Alasadi L, Kemnele S, Reiser IW, Spitalewitz S. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis with Acute Interstitial Nephritis Associated with *Plasmodium Falciparum*: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep.* 2019;20:1576-1580. doi:10.12659/AJCR.917722.

Tubercolosi cavitata in età prepubere: un'insolita presentazione *adult-type*

Gaia Bossalini, Costanza Pagliani, Giada Rinninella, Paola Belleri, Sarah Barni, Roberta Caiazzo, Vania Giacomet

UOC Pediatria ad indirizzo infettivologico, Ospedale L. Sacco, Università di Milano

Parole chiave

Tubercolosi, età pediatrica, cavitazione polmonare.

Introduzione

Le lesioni cavitare polmonari in età pediatrica sono infrequenti, specialmente nei Paesi a bassa incidenza di tubercolosi (TB) e richiedono una diagnosi differenziale ampia e sistematica¹. Nel caso presentato, la semeiotica classica e l'analisi dell'epidemiologia hanno permesso un tempestivo inquadramento.

Caso clinico

Ragazza di 11 anni, nata in Italia da genitori originari del Pakistan, senza precedenti clinici di rilievo, giunge alla nostra attenzione per dolore toracico pleuritico insorto da tre settimane, tosse produttiva e un episodio di emottisi. Alla clinica, presenza di rantoli associati ad un suggestivo soffio anforico in sede apicale destra. Gli esami ematochimici evidenziano leucocitosi neutrofila (GB 15.190/mm³, N 67%) e un incremento degli indici di flogosi (PCR 34,3 mg/L, VES 92 mm/h).

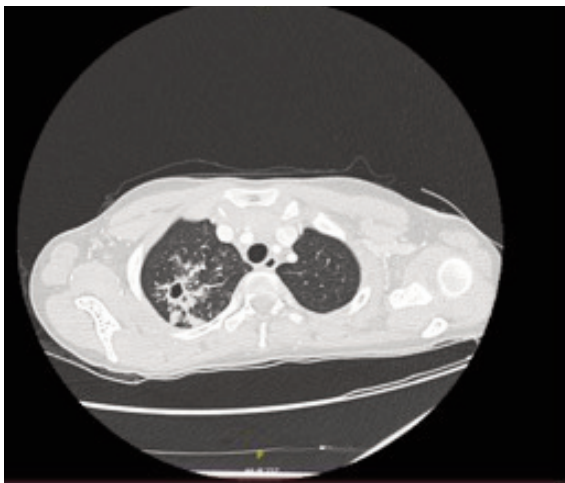


Figura. TC del paziente che mostra la lesione cavitaria a livello apicale polmonare destro.

La TC torace documenta un consolidamento escavato al lobo superiore destro, in assenza di linfadenopatie ilo-mediastiniche. Il quadro clinico-radiologico impone la diagnosi differenziale tra ascesso polmonare, polmonite necrotizzante e infezione micobatterica. Nonostante l'assenza di viaggi recenti in aree endemiche o contatti noti con soggetti affetti da TB, la positività dei test immunologici (Mantoux e IGRA) orienta il sospetto clinico, confermato dall'esame microscopico e molecolare su aspirato gastrico, positivo per *Mycobacterium Tuberculosis Complex* (rifampicina-sensibile).

Viene avviata terapia antitubercolare con quattro farmaci (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo), con risposta favorevole: risoluzione della sintomatologia entro una settimana e negativizzazione microbiologica dopo 14 giorni di trattamento.

Conclusioni

Una lesione cavitaria polmonare in pediatria, associata a sintomatologia subacuta ed emottisi, deve far sospettare TB, prestando attenzione all'epidemiologia familiare. Il caso mostra un coinvolgimento apicale unilaterale isolato, sovrapponibile al pattern di riattivazione della TB post-primaria *adult-type*, evento clinico raro in età prepuberale².

Questa presentazione atipica sottolinea l'importanza di mantenere alto il sospetto clinico per TB cavitaria in età pediatrica. Una diagnosi precoce è determinante per l'outcome clinico e per l'attuazione tempestiva di misure di controllo del contagio.

Bibliografia

1. Cakir E, Gedik AH, Ari E, Ozdemir A, Cakir FB, Uzuner S, Bilgin M, Ziyade S. Nontuberculous pulmonary cavitary diseases of childhood. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Mar;34(3):320-2. doi: 10.1097/INF.0000000000000545.
2. Griffith-Richards SB, Goussard P et al. Cavitating pulmonary tuberculosis in children: correlating radiology with pathogenesis. *Pediatr Radiol*. 2007 Aug;37(8):798-804; quiz 848-9. doi: 10.1007/s00247-007-0496-z.

Un riscontro incidentale

Sara Manfredi¹, Marta Bustaffa², Marcello Mariani³

¹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia

²Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

³UOC Malattie Infettive, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

Descrizione del caso

Teresa, lattante di 7 mesi, seguita presso altro centro per ritardo nell'acquisizione delle tappe psicomotorie e portatrice di gastrostomia confezionata per disfagia. Indagini genetiche risultate negative.

Accedeva all'UO di ortopedia del nostro Istituto per approfondimenti in merito a paralisi del plesso brachiale. In previsione di intervento eseguiva RM collo e cingolo scapolare dove, nella parziale finestra toracica inclusa nell'esame, si riscontrava accidentalmente una lesione polmonare cavitata di circa 13–18 mm nel segmento postero-basale destro, associata a linfadenopatie mediastiniche e laterocervicali colliquate. Una TC torace mirata confermava tali reperti (Figura 1).

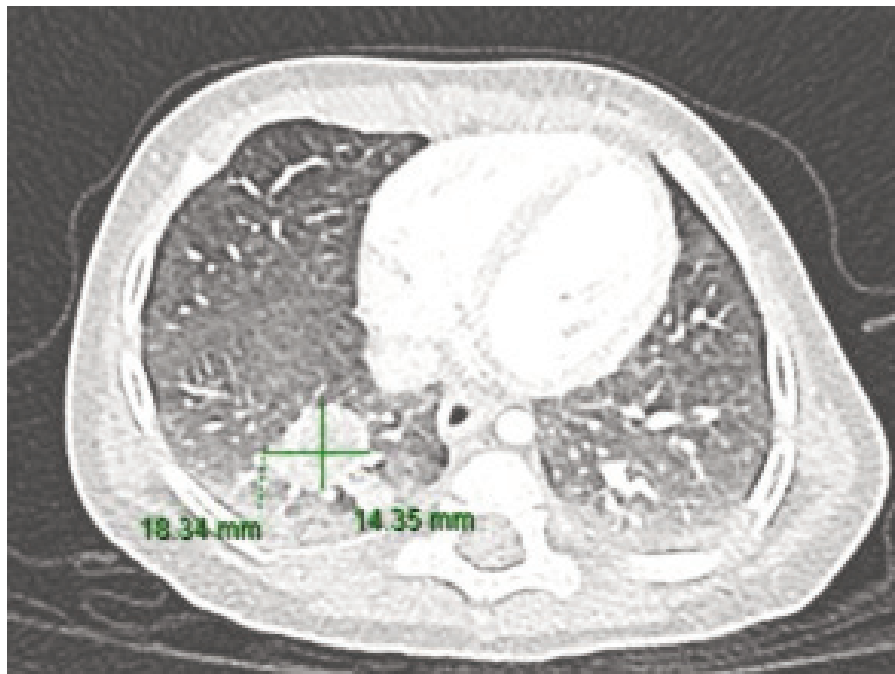


Figura 1. TC torace con m.d.c. che conferma la lesione polmonare cavitaria del segmento postero-basale destro.

La paziente veniva quindi ricoverata per approfondimenti diagnostici. Alla valutazione iniziale si presentava in buone condizioni generali, febbrile, anamnesi negativa per sintomi respiratori nei giorni o mesi precedenti, accrescimento staturo-ponderale nella norma. I familiari conviventi negavano sintomi respiratori. L'esame obiettivo risultava compatibile con la condizione di base ma negativo per patologia acuta in atto. Dal punto di vista diagnostico gli ematochimici non documentavano alterazioni significative né emocromocitometriche né degli indici di flogosi. Vista la presenza di lesione polmonare e linfadenomegalie mediastiniche, è stato avviato workup diagnostico per l'esclusione di infezione tubercolare, con esecuzione di intradermoreazione di Mantoux, che risultava positiva a 48 e 72 ore. Venivano inoltre raccolti aspirati gastrici, risultati positivi per *Mycobacterium tuberculosis hominis* in biologia molecolare. Veniva inoltre effettuato screening con intradermoreazione nella madre che risultava anch'essa positiva.

Confermata la diagnosi di malattia tubercolare, si avviava terapia quadrifarmaco (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo) con buona tolleranza e incremento ponderale.

A completamento diagnostico veniva eseguita RM cerebrale che evidenziava una piccola area di alterato segnale potenzialmente di natura ischemica o infiammatoria nella regione paratrigonale sinistra. Dopo discussione multidisciplinare nel gruppo stroke pediatrico, si decideva per avvio di terapia con enoxaparina, sospesa dopo circa un mese per remissione della lesione ad una RM di controllo.

Conclusione

Questo caso illustra diversi aspetti importanti della tubercolosi nel lattante. I lattanti di età inferiore a 1 anno presentano il rischio più elevato di progressione a malattia tubercolare attiva, con tassi che raggiungono il 40-50% dopo l'infezione primaria, e sono particolarmente vulnerabili alle forme disseminate ed extrapolmonari, incluso il coinvolgimento del sistema nervoso centrale¹. La presentazione, inoltre, può essere aspecifica o incidentale, come in questo caso¹.

La diagnosi nei lattanti è particolarmente complessa, data la natura paucibacillare della malattia e la bassa sensibilità dei test immunologici (TST, IGRA). È quindi essenziale la conferma microbiologica mediante PCR o coltura dell'aspirato gastrico². L'imaging avanzato, in particolare la risonanza magnetica, è fondamentale per valutare il coinvolgimento del sistema nervoso centrale³. Infine, il *contact tracing* e lo screening dei familiari sono fondamentali, poiché la tubercolosi materna o familiare è spesso subclinica e può essere identificata solo dopo la diagnosi nel lattante³.

Bibliografia

1. Challenges and Controversies in Childhood Tuberculosis. Reuter A, Hughes J, Furin J. Lancet (London, England). 2019;394(10202):967-978. doi:10.1016/S0140-6736(19)32045.
2. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376.
3. Management of the Infant Born to a Mother With Tuberculosis: A Systematic Review and Consensus Practice Guideline. Hasan N, Nourse C, Schaaf HS, et al. The Lancet. Child & Adolescent Health. 2024;8(5):369-378. doi:10.1016/S2352-4642(23)00345-0.

Coinfezione virale e tubercolosi pleuro-polmonare resistente in età pediatrica: un caso clinico

Lavinia Fioretti¹, Sara Chiurchiù², Laura Cursi², Lorenza Romani², Martina Di Giuseppe², Stefania Mercadante², Costanza Tripiciano², Maia De Luca², Cristina Russo², Stefania Bernardi², Laura Lancella²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Roma Tor Vergata, IRCCS Ospedale pediatrico Bambino Gesù*

²*UOS Malattie Infettive, IRCCS Ospedale pediatrico Bambino Gesù*

Introduzione

La tubercolosi in età pediatrica rappresenta una sfida diagnostica per la frequente presentazione paucibacillare e la sovrapposizione con altre infezioni respiratorie. Le coinfezioni virali, sempre più riconosciute, possono contribuire a quadri clinici atipici e ritardi diagnostici. In questo contesto, è fondamentale mantenere un elevato sospetto clinico, soprattutto nei pazienti provenienti da aree ad alta endemia.

Caso clinico

A. una ragazza di 14 anni, originaria della Moldavia, residente in Italia da 3 anni, veniva condotta alla nostra osservazione per tosse, febbre e dolore toracico in corso di pleuropolmonite destra, in terapia con ceftriaxone im a domicilio con iniziale defervescenza ma seguente ripresa della febbre; anamnesi remota negativa.

All'ingresso presentava condizioni generali discrete, marcata ipofonesi medio-basale destra all'auscultazione toracica, con buona saturazione d'ossigeno e modesto incremento degli indici di flogosi (PCR 2.29 mg/dl) agli esami ematochimici; la radiografia del torace documentava un'area di addensamento medio-basale destro associata a versamento pleurico (Figura 1).



Figura 1. RX torace all'ingresso in DEA - IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

Venivano pertanto eseguiti esami microbiologici con seguente avvio di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro (levofloxacina e teicoplanina).

In dettaglio, sono stati eseguiti: emocolture, ricerca antigenica urinaria per *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*; coltura dell'espettorato per *L. pneumophila*, PCR su aspirato rinofaringeo per *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, sierologia per HIV, risultati tutti negativi, l'aspirato per virus respiratori è invece risultato positivo per Influenza A (H3N2) e Parainfluenza 3 con avvio pertanto di Oseltamivir. È stata inoltre eseguita ecografia polmonare con conferma del consolidamento parenchimale associato a versamento pleurico con tralci fibrinosi all'interno.

In considerazione delle origini della paziente, da area ad alta endemia tubercolare, del versamento pleurico e della mancata risposta alla prima linea antibiotica con ceftriaxone, nel sospetto di tubercolosi pluro-polmonare è stato eseguito anche il test di linfostimolazione risultato positivo. Alla luce di tale dato è stato avviato isoniazide, ed è stata eseguita TC del torace

che evidenziava abbondante versamento pleurico destro con atelettasia del parenchima adiacente, associato a nodularità parenchimali multiple bilateralmente, ispessimento pleurico e multiple linfadenomegalie mediastiniche ed ilari; pertanto, si eseguiva VATS sia a scopo diagnostico che terapeutico.

Gli esami microbiologici su liquido pleurico hanno mostrato: *FilmArray* panel per virus respiratori positivo per Adenovirus, esame batterioscopico per micobatteri negativo, PCR per *Mycobacterium tuberculosis* complex positiva (bassa carica). Analogo risultato si otteneva su biopsia pleurica (PCR positiva per micobatteri, carica molto bassa), con colture batteriche e micotiche negative. La ricerca di micobatteri su aspirati gastrici, urine e feci risultava negativa.

Alla luce di tali reperti veniva posta diagnosi di tubercolosi pleuro-polmonare e veniva avviata terapia antitubercolare standard (rifampicina, isoniazide, pirazinamide, etambutolo, RIPE). La ricerca molecolare dei geni di resistenza evidenziava una mutazione del gene *katG* rendendo necessaria, pertanto, la modifica del regime terapeutico con sostituzione dell'isoniazide con levofloxacina. Gli esami culturali hanno successivamente confermato l'eziologia tubercolare dell'infezione e la resistenza per l'isoniazide nell'antibiogramma.

In corso di terapia antitubercolare il decorso clinico è stato favorevole con miglioramento delle condizioni generali e graduale riduzione del versamento pleurico.

Discussione

Questo caso evidenzia come, in età pediatrica, la tubercolosi polmonare possa coesistere con infezioni virali respiratorie, contribuendo a un quadro clinico eterogeneo. Studi recenti documentano infatti un'elevata frequenza di coinfezioni virali nei bambini con sospetta tubercolosi, con rilevazione di almeno un virus respiratorio fino al 95% dei casi e coinfezioni multiple in oltre il 70%¹. Tali evidenze suggeriscono una complessa interazione tra virus respiratori e *Mycobacterium tuberculosis*, in grado di modulare la risposta immunitaria dell'ospite e influenzare la presentazione clinica e la severità della malattia.

Nel nostro caso, la documentazione di infezioni virali (Influenza A H3N2, Parainfluenza 3 e Adenovirus) si associava a un quadro di pleuropolmonite complicata. Tuttavia, la persistenza del versamento pleurico in corso di terapia antibiotica e le origini della paziente rendevano necessario porre il sospetto di tubercolosi. In questo contesto, è rilevante ricordare che la tubercolosi pleurica, si associa frequentemente a basse cariche batteriche e a una possibile assenza di conferme microbiologiche dirette, in relazione alla natura paucibacillare².

L'anamnesi è risultata pertanto essere un elemento chiave: la provenienza da aree ad alta incidenza di tubercolosi, come la Moldavia, o la frequentazione di comunità provenienti dalla stessa area, deve mantenere elevato il sospetto diagnostico anche in presenza di quadri apparentemente compatibili con infezioni più comuni. In tali contesti epidemiologici, inoltre, è documentata una significativa circolazione di ceppi resistenti, inclusa la tubercolosi multiresistente, che rappresenta una sfida rilevante per la gestione clinica³.

Il caso sottolinea inoltre il ruolo cruciale dei test molecolari rapidi nella diagnosi e nella gestione terapeutica della tubercolosi. L'identificazione precoce di mutazioni del gene *katG*, associate a resistenza ad alto livello all'isoniazide, consente di adattare tempestivamente il regime terapeutico senza attendere i tempi prolungati dell'antibiogramma colturale⁴. In presenza di tali mutazioni, l'isoniazide risulta inefficace e l'impiego di farmaci alternativi, come i fluorochinoloni, è raccomandato nell'ambito dei regimi per tubercolosi resistente⁵.

Bibliografia

1. van der Zalm MM, Walters E, Claassen M, et al. High burden of viral respiratory co-infections in a cohort of children with suspected pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2020 Dec 4;20(1):924. doi: 10.1186/s12879-020-05653-9. PMID: 33276721; PMCID: PMC7716283.
2. Wang JL, Zhao GW, Zhang ZQ, Wang XF, Wang MS. Clinicopathologic characteristics of pediatric tuberculous pleural effusion: a retrospective analysis of 112 consecutive cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Aug;19(16):2978-82. PMID: 26367716.
3. World Health Organization. Tuberculosis epidemiological review: Republic of Moldova 2024. Geneva: WHO; 2024.
4. Bollela VR, Namburete EI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero JA. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 Aug;20(8):1099-104. doi: 10.5588/ijtld.15.0864. PMID: 27393546; PMCID: PMC5310937.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2022.

Una diagnosi che *non sta in piedi*: l'insidia dell'osteomielite tubercolare dietro la zoppia

Laura de Alteriis¹, Sara Chiurchiù², Martina Di Giuseppe², Stefania Mercadante², Lorenza Romani², Laura Cursi², Marta Forestieri³, Cristina Russo⁴, Laura Lancella², Stefania Bernardi², Costanza Tripiciano²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Tor Vergata, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*

²*Infectious Diseases Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy*

³*Imaging Department, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy*

⁴*Microbiology and Diagnostic Immunology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy*

Background

La zoppia non traumatica può rappresentare una sfida diagnostica a causa della varietà delle possibili cause, differenti anche a seconda dell'età del paziente¹. Tra le cause più frequentemente diagnosticate si annovera la sinovite reattiva dell'anca, una condizione infiammatoria benigna e autolimitante, che colpisce prevalentemente i bambini tra i tre e gli otto anni.

Descrizione del caso

Bambino di 22 mesi condotto in PS per zoppia non traumatica antalgica destra in apiressia. Nulla da segnalare in anamnesi patologica remota, vaccinazioni eseguite secondo calendario. Agli esami ematici riscontro di lieve rialzo degli indici di flogosi (PCR 2,95 mg/dL). Viene dimesso a domicilio con diagnosi di sinovite reattiva dell'anca con ibuprofene. Per persistenza della zoppia, quattro giorni dopo, nuovo accesso presso il nostro DEA. Alla valutazione medica il bambino si presenta in buone condizioni generali. Mai febbre. Non presenta tumor, calor né rubor nella regione dell'anca destra. Presenta dolore alla massima extra-rotazione dell'anca e alla deambulazione persistente zoppia destra. Il restante esame obiettivo articolare è nella norma. Si eseguono esami con riscontro di anemia (Hb 9,3 g/dL) e lieve rialzo degli indici di flogosi (PCR 3,6 mg/dL). All'ecografia dell'anca destra versamento articolare con caratteristiche corpuscolate. All'RX dell'anca destra si evidenzia erosione del collo del femore e tumefazione delle parti molli. Il bambino viene dunque ricoverato nel sospetto di artrite settica con coinvolgimento osseo e si avvia terapia empirica ad ampio spettro con ceftriaxone.

Eseguiti esami microbiologici (emocoltura e film array per osteomieliti, film array per virus respiratori su tampone rinofaringeo, tampone per SBEGA e Kingella), risultati tutti negativi. A completamento eseguito anche immunofenotipo su sangue periferico che non evidenzia popolazioni anomale. La risonanza magnetica dell'anca destra conferma lesioni compatibili con un quadro di artrite dell'anca destra ed osteomielite del femore destro a carattere necrotico-colliquativo. Nel dettaglio, mostra un'estesa area a margini anfrattuosì di significato necrotico-colliquativo di circa 21x14 mm in sede metafisaria prossimale (Figura).

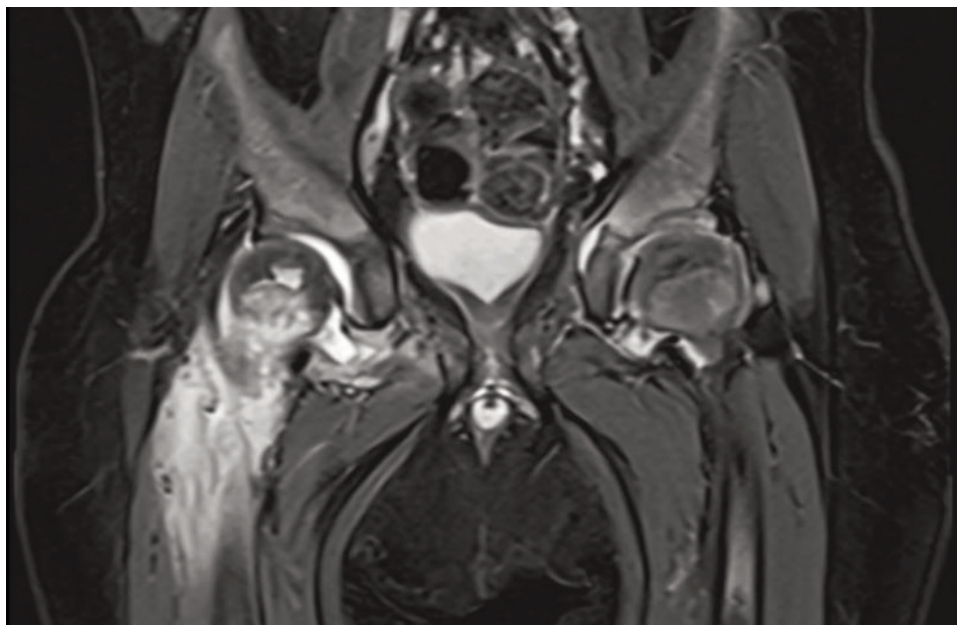


Figura. RMN del bacino.

All'approfondimento diagnostico, riferita dolorabilità anche notturna e lieve calo ponderale dall'insorgenza della zoppia. Famiglia originaria dell'Albania, ultimo viaggio presso il Paese di origine qualche mese prima. Eseguito a completamento diagnostico, test di linfostimolazione ad antigeni tubercolari, risultato positivo. Si esegue dunque TC del torace, che mostra un quadro compatibile con tubercolosi linfonodale mediastinica. Negativa la ricerca di micobatterio tubercolare su tre aspirati gastrici e su feci.

Nel sospetto diagnostico di tubercolosi ossea, si esegue biopsia ossea: l'esame microbiologico diretto dei campioni chirurgici mostra la presenza di bacilli acido-alcol resistenti. Inoltre, sia l'amplificazione genica mediante PCR sia l'esame colturale risultano positivi per *Mycobacterium Tuberculosis* multisensibile. All'esame istologico evidenza di infiltrato infiammatorio cronico.

Si avvia dunque quadruplice terapia con rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo. Dopo circa tre mesi sospesi etambutolo e pirazinamide. Ai controlli di risonanza magnetica ad un mese e tre mesi dall'inizio della terapia si assiste ad un progressivo miglioramento del quadro, con riduzione dell'area necrotico-colliquativa del collo femorale di destra (18x8 mm e poi 14 x7 mm). Attualmente il bambino sta proseguendo la terapia a domicilio con buona tolleranza. Definitivamente scomparsa la dolorabilità alla mobilizzazione dell'anca. Ha ripreso a deambulare correttamente.

Discussione

Sebbene la tubercolosi possa presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche, la zoppia secondaria al coinvolgimento osteo-articolare risulta poco descritta in letteratura. L'esordio è spesso insidioso e i sintomi sottosoglia, come dolore lombare o articolare, possono portare a ritardi diagnostici e danni irreversibili alle articolazioni, deformità o complicanze neurologiche². L'osteomielite tubercolare rappresenta una forma rara di tubercolosi extrapolmonare, che coinvolge circa il 10–20% delle infezioni extrapolmonari da micobatteri in età pediatrica e l'1–2% di tutte le tubercolosi pediatriche³.

Questo caso ci ricorda che, di fronte al bambino che zoppica, anche un'anamnesi corretta può essere la chiave di volta. La ricerca proattiva di fattori di rischio epidemiologici può smascherare patologie rare ma severe, evitando pericolosi ritardi diagnostici in quadri clinici apparentemente comuni.

Bibliografia

1. Tumminelli C, Pastore S, Taddio A. Il bambino che zoppica: quando bisogna... pensarle tutte. *Medico e Bambino* 2025;44(1):18-24 DOI: <https://doi.org/10.53126/MEB44018>.
2. Subramanian R, Prasad S, Mamadapur M. Musculoskeletal manifestations in Tuberculosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2025 May;39(2):102057. doi: 10.1016/j.berh.2025.102057. Epub 2025 Mar 14. PMID: 40089429.
3. Drobish I, Ramchandrar N, Raabe V, Pong A, Bradley J, Cannavino C. Pediatric Osteoarticular Infections Caused by *Mycobacterium Tuberculosis* Complex: A 26-Year Review of Cases in San Diego, CA. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 May 1;41(5):361-367. doi: 10.1097/INF.0000000000003447. PMID: 34974478.

Attenzione a quel QTc! Quando manca il potassio

Elena Monti¹, Alessandra Iacono¹, Federico Marchetti^{1,2}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Luigi (nome di fantasia) è un bambino di 7 anni con riscontro di QTc allungato ad un ECG eseguito per pratica sportiva. Tale dato era stato riscontrato anche due anni prima, e a seguire era stata eseguita visita cardiologica, con QTc, in quell'occasione, risultato nella norma per età.

Nient'altro in anamnesi personale, riferito regolare accrescimento staturo-ponderale.

In anamnesi familiare genitori consanguinei, zio materno affetto da diabete e da rara tubulopatia renale.

La pediatra prescrive esami ematici di base con riscontro di ipokaliemia ed ipocloremia per cui viene inviato alla nostra attenzione.

Alla luce della storia familiare e delle diselettrolitemie, in assenza di altra sintomatologia che potesse giustificare tale quadro, è stata studiata la funzione del tubulo renale, con riscontro di:

- ipokaliemia (K 2.3), ipomagnesemia (Mg 1.5) ed ipocloremia (Cl 92), con aumento delle relative frazioni di escrezione renale (FeK 17%, vn 5-15; FeMg 5%, vn 1-4; FeCl 1.3%, vn < 0.5);
- calcio urinario non dosabile
- restanti elettroliti plasmatici ed urinari nella norma;
- funzione renale normale (urea 9 mg/dl, creatinina 0.42 g/dl), acido urico ridotto (3 mg/dl);
- renina aumentata 568, aldosterone nella norma 126;
- EGA venoso con aumento dell'eccesso base: ph 7.42. HCO₃ 31.6, BE 7.1;
- es. urine chimico fisico negativo, con proteinuria nei limiti per età, non proteinuria a basso peso molecolare. L'ecografia addome è risultata nella norma.

La presenza di ipokaliemia associata ad ipomagnesemia ed ipocalciuria, ci fanno orientare in prima ipotesi verso la sindrome di Gitelman, rara tubulopatia renale di cui è affetto anche lo zio materno.

La diagnosi è presto confermata dal punto di visita genetico con riscontro di mutazione in omozigosi a carico del gene SLC12A3, di cui sono portatori entrambi i genitori.

Nel frattempo eseguiamo gli esami anche al fratello minore (di 2 anni) e alla sorella maggiore (di 10 anni), con riscontro delle stesse anomalie riscontrate in Luigi.

Nessuno dei tre fratelli presenta al momento manifestazioni extrarenali che possono essere presenti nella sindrome di Gitelman: ritardo di crescita, condrocalcinosi, calcificazioni sclerocoroidali, intolleranza al glucosio/insulino resistenza, aritmie cardiache.

In tutti e 3 i fratelli è stata avviata terapia con KCl, Magnesio e NaCl con miglioramento degli esami ematici.

Discussione

La sindrome di Gitelman è una rara tubulopatia renale, caratterizzata da ipokaliemia, ipomagnesemia, alcalosi metabolica ed ipocalciuria. La trasmissione è autosomica recessiva dovuta a mutazioni inattivanti il gene SLC12A3 che codifica per il cotrasportatore Na-Cl sensibile ai tiazidici (NCC). Ha un'espressione fenotipica molto variabile, e spesso, a causa della sintomatologia lieve e aspecifica, viene diagnosticata tardivamente.

Nel nostro caso, solo l'attenzione della curante nell'indagare un QTc allungato più volte segnalato ha permesso di porre la diagnosi non solo in Luigi, ma anche nei fratelli, permettendo in questo modo l'avvio di terapia specifica con riduzione del rischio di complicanze anche severe (es. aritmie).

La storia familiare ci ha indirizzato facilmente verso la diagnosi di Gitelman, che entra in differenziale principalmente con la sindrome di Bartter (soprattutto con il tipo III) in cui però è generalmente assente l'ipocalciuria.

Messaggi chiave

- Di fronte ad un QTc allungato segnalato in più occasioni non dimenticarsi di valutare gli elettroliti (tutti!).
- Di fronte ad un'ipokaliemia con alcalosi metabolica pensa sempre al tubulo renale!
- La concomitante presenza di ipocalciuria ed ipomagnesemia è altamente predittiva di Gitelman (da porre sempre in diagnosi differenziale con la sindrome di Bartter).

Un ritmo da non dimenticare: un raro caso di flutter atriale neonatale

Matteo Sandei, Giulia Mazzetti

Pediatria e Neonatologia Ospedale di Ivrea, Dipartimento materno-infantile, ASL TO4

Le aritmie nel periodo neonatale non sono così rare come si potrebbe pensare, in quanto presentano un'incidenza stimata tra l'1% e il 5%, ma alcune sanno essere particolarmente insidiose¹.

Questo caso clinico evidenzia come la rapidità dell'evoluzione del quadro clinico possa trasformare un sospetto generico in un'emergenza emodinamica. Un neonato pretermine (31 settimane di età gestazionale) è nato da taglio cesareo urgente per riscontro di tachicardia fetale al tracciato cardiocografico, inizialmente interpretata come segno aspecifico di sofferenza fetale.

Alla nascita il quadro è subito risultato critico per riscontro di pianto ipovalido, ipotonia marcata e distress respiratorio. Dopo l'avvio delle manovre di rianimazione neonatale e nonostante il supporto ventilatorio, il neonato manteneva una tachicardia persistente oltre i 200 battiti per minuto.

In ambito neonatale, le tachicardie sono spesso secondarie a patologie extracardiache ad alto impatto, come la sepsi neonatale o un distress respiratorio grave. Tuttavia, questo caso sottolinea l'importanza di non trascurare mai le cause cardiache primarie. La vera sfida è stata la diagnosi differenziale tra tachicardia sopraventricolare e flutter atriale. La somministrazione di un bolo di adenosina (0,1 mg/kg) è stata risolutiva per l'inquadramento: non avendo causato il ripristino del ritmo sinusale, ha permesso di smascherare le tipiche onde a *dente di sega*, caratteristiche del flutter atriale sull'ECG, altrimenti celate dalle onde T (Figura 1)^{2,3}.

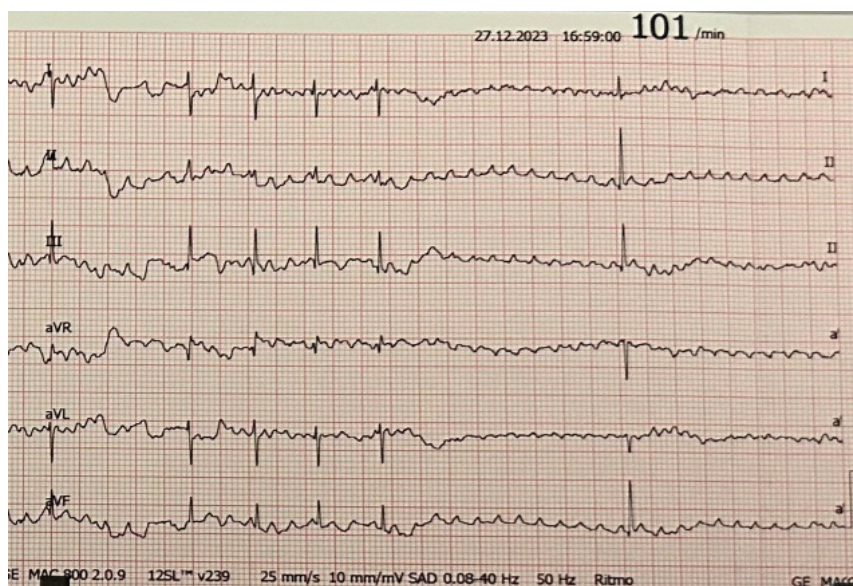


Figura 1. ECG eseguito durante la somministrazione di bolo di adenosina.

Data l'instabilità emodinamica e la compromissione della funzione biventricolare, si è proceduto con cardioversione elettrica (1 J). Il ripristino del ritmo sinusale è stato immediato. Per la prevenzione delle recidive, legate alla persistenza di frequenti extrasistoli, è stata impostata una profilassi con amiodarone^{4,5}.

In conclusione, il caso dimostra che, sebbene la tachicardia neonatale sia spesso espressione di patologie sistemiche, il sospetto di una patologia ritmica primaria deve restare centrale.

Bibliografia

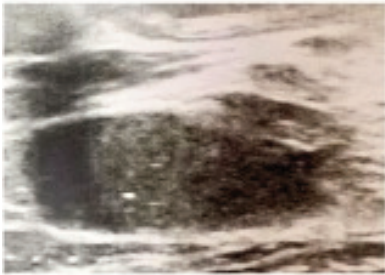
1. Ban JE. Neonatal arrhythmias: Diagnosis, treatment, and clinical outcome. *Korean J Pediatr* 2017;60:344-352. doi: 10.3345/kjp.2017.60.11.344.
2. Kim G, Shin JH, Gang MH, et al. Clinical characteristics and outcomes of atrial flutter in neonates. *Pediatr Int*. 2023;65(1):e15714. doi: 10.1111/ped.15714.
3. Wren C. Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:182-190.
4. Yilmaz-Semerçi S, et al. Neonatal atrial flutter: Three cases and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2018;60:306-309.
5. Kim, G. et al. Clinical characteristics and outcomes of atrial flutter in neonates. *Pediatrics International* 65, (2023).

Quando l'AI non ci aiuta

Michela Pontrandolfo

Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste

Pietro è un ragazzo di 12 anni e 4 mesi, affetto da obesità severa e steatosi epatica, giunto all'osservazione clinica presso l'ambulatorio di Endocrinologia per un controllo di routine. All'esame obiettivo si evidenziava una consistenza lievemente aumentata di entrambi i testicoli, associata a un epididimo apparentemente ridondante, in assenza di dolore o altri sintomi riferiti.

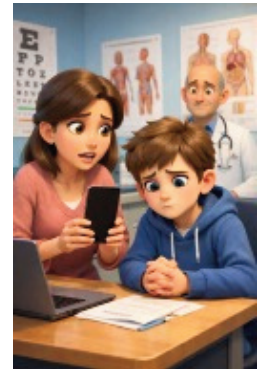


Alla luce del reperto clinico, veniva richiesta un'ecografia testicolare, che ha mostrato testicoli in sede ma di dimensioni lievemente ridotte (volume pari a 6,1 cc a destra e 5,6 cc a sinistra). Il quadro ecografico era caratterizzato da un completo sovvertimento strutturale del parenchima, con il tipico aspetto a cielo stellato, suggestivo di microlitiasi testicolare massiva bilaterale. Nel tragitto dalla Radiologia all'ambulatorio di Endocrinologia, la mamma, informata dai radiologi dei reperti ecografici, ha digitato sulla chat di un'intelligenza artificiale la dicitura *microlitiasi testicolare*, ricevendo come prima ipotesi diagnostica quella di una *neoplasia*.

Comprensibilmente, tale ipotesi ha suscitato grande angoscia, che la mamma ha condiviso con noi. L'abbiamo quindi rassicurata, invitandola da subito a una cauta interpretazione di quanto aveva letto.

Abbiamo quindi discusso collegialmente il caso e, successivamente, richiesto una valutazione specialistica chirurgica. Il chirurgo non ha posto indicazioni a trattamento, orientando invece verso un follow-up clinico ed ecografico annuale.

Abbiamo inoltre richiesto *markers* tumorali (β -HCG, AFP) e LDH, risultati nei limiti di norma. A completamento diagnostico, allo scopo di escludere l'ipotesi di una sindrome di Klinefelter alla base del reperto, è stato eseguito un prelievo per analisi del cariotipo mediante qfPCR, che ha mostrato un assetto cromosomico maschile normale, privo di aneuploidie.



Discussione

La microlitiasi testicolare (TM) è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di molteplici microcalcificazioni all'interno dei tubuli seminiferi. Si tratta di un reperto ecografico spesso incidentale, caratterizzato dalla presenza di multipli foci iperecogeni di piccole dimensioni (solitamente 1-2 mm), localizzati a livello del parenchima testicolare e privi di cono d'ombra posteriore a causa delle loro ridotte dimensioni. La definizione radiologica standard prevede la visualizzazione di 5 o più foci iperecogeni in un singolo piano di scansione.

La prevalenza della TM nei bambini asintomatici è stimata intorno al 4,2%, con una tendenza all'aumento con l'avanzare dell'età. La condizione può associarsi a diverse patologie e sindromi genetiche, tra cui il criptorchidismo, la sindrome di Down (dove la prevalenza raggiunge il 22-36%), la sindrome di Klinefelter, la sindrome di McCune-Albright e la sindrome di Peutz-Jeghers, oltre ad anomalie quali atrofia testicolare o varicocele.

Solitamente la TM è indolore e impalpabile; tuttavia, in alcuni casi pediatrici, il dolore è stato ipotizzato come possibile sintomo causato dalla distensione dei tubuli seminiferi dovuta alle calcificazioni intratubulari. Dal punto di vista patogenetico, si ritiene che derivi dalla degenerazione delle cellule dell'epitelio seminifero che, non essendo correttamente fagocitate dalle cellule di Sertoli (disfunzione della fagocitosi), formano detriti cellulari che fungono da nucleo per la deposizione di glicoproteine e strati di calcio. Studi specifici (Yoshimura et al., *J Pediatr Urol*, 2022; Sag et al., *Pediatric Surgery International*, 2022) hanno rilevato una prevalenza di TM fino all'11,2% in pazienti sottoposti a orchidopessi a 10 anni dall'intervento, suggerendo che il danno vascolare post-operatorio o la posizione testicolare elevata possano favorire la formazione di microliti.

Nonostante le evidenze negli adulti suggeriscano una forte associazione tra TM e neoplasie testicolari (fino al 40% dei casi), i dati pediatrici indicano che la TM isolata non rappresenta una lesione premaligna. Alcuni lavori hanno infatti indagato la correlazione tra microlitiasi testicolare (TM) e neoplasie: la revisione sistematica di Suominen et al. (*Pediatric Blood Cancer*, 2015) ha incluso 421 casi di TM, tra i quali sono stati identificati 15 pazienti con neoplasia, pari al 3,6%. Nello specifico, si trattava di 13 tumori testicolari (inclusi tumori a cellule germinali e tumori di Sertoli-Leydig) e 2 tumori a cellule germinali extragonadici, ovvero un teratoma media-

stinico e un tumore del sacco vitellino retroperitoneale. Un vasto studio multicentrico di Trout et al. (*Radiology*, 2017) su un campione di 37.863 pazienti pediatriche ha rilevato tumori nel 4,64% dei ragazzi con TM contro lo 0,33% dei controlli. La percentuale di tumori maligni a cellule germinali è risultata del 2,8% nei bambini con TM, contro lo 0,12% del gruppo senza microliti, con un odds ratio non aggiustato di 22,37. La meta-analisi di Yu et al. (*World Journal of Pediatrics*, 2020) ha analizzato un campione ancora più ampio, pari a 58.195 bambini, riscontrando un rischio significativamente più alto nei pazienti con TM di avere una diagnosi concomitante (sincrona) di tumore, con un rischio relativo (RR) pari a 15,46. Tuttavia, lo studio precisa che il numero di nuovi tumori maligni sviluppati durante il follow-up è stato estremamente basso, pari a 4 casi su 296 bambini seguiti (circa l'1,35%), e di questi, due pazienti avevano già una storia pregressa di tumori o criptorchidismo. Tali dati, ad una prima lettura, suggerirebbero dunque una correlazione statistica tra TM e neoplasie.

È tuttavia fondamentale considerare significativi bias:

- 1) gli studi includono spesso casi in cui TM e tumore sono stati scoperti contemporaneamente, rendendo la TM un reperto secondario della patologia sottostante;
- 2) l'aggregazione indiscriminata di tumori maligni e lesioni benigne (teratomi maturi o cisti epidermoidi) altera i dati di rischio reale;
- 3) è necessario considerare infine il bias di selezione derivante dal fatto che gran parte dei dati sono relativi a pazienti già sintomatici o con indicazioni cliniche specifiche, con possibile sovrastima della prevalenza delle neoplasie associate alla TM rispetto alla popolazione generale asintomatica.

Quando si analizzano bambini con TM scoperta incidentalmente e senza tumori preesistenti, il rischio di neoplasia è estremamente basso, come mostrato nella revisione sistematica di 't Hoen et al. (*Journal of Pediatric Urology*, 2021) condotta per l'EAU: dall'analisi del follow-up di un vasto gruppo di pazienti pediatriche (595) con TM, solo 1 (0,16%, contro il 3,6% di Suominen e il 4,6 % di Trout) ha sviluppato un seminoma (all'età di 17 anni, dopo 5 anni di follow-up). Lo studio ha inoltre evidenziato la natura dinamica della TM: durante il monitoraggio, 33 pazienti hanno mostrato una riduzione o risoluzione spontanea dei microliti. Dai dati dello studio relativi agli adulti è emerso inoltre che il rischio aumenta solo in presenza di co-fattori (criptorchidismo, infertilità/subfertilità, precedente tumore testicolare, presenza di sintomi). Tali evidenze indicano quindi che la TM isolata pediatrica è un reperto benigno.

Nel caso descritto, l'assenza di fattori di rischio aggiuntivi, la negatività dei marker tumorali e la mancanza di segni clinici sospetti hanno supportato un approccio conservativo. Le attuali raccomandazioni suggeriscono di evitare indagini invasive, come la biopsia testicolare, e di non eseguire uno screening routinario con marker tumorali in assenza di sospetto clinico. È invece indicato un monitoraggio periodico mediante visita clinica ed eventuale ecografia, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio associati.

Un punto critico resta la durata del follow-up pediatrico (media = 3 anni), che spesso termina prima della finestra di picco dei tumori testicolari (20-40 anni). Pertanto, mentre la TM appare benigna nell'infanzia, le linee guida europee raccomandano cautela: è essenziale educare i pazienti all'auto-palpazione mensile dalla pubertà e prevedere una fase di transizione all'urologia dell'adulto intorno ai 18 anni, specialmente in presenza di fattori di rischio, per valutare un monitoraggio ecografico annuale a lungo termine.

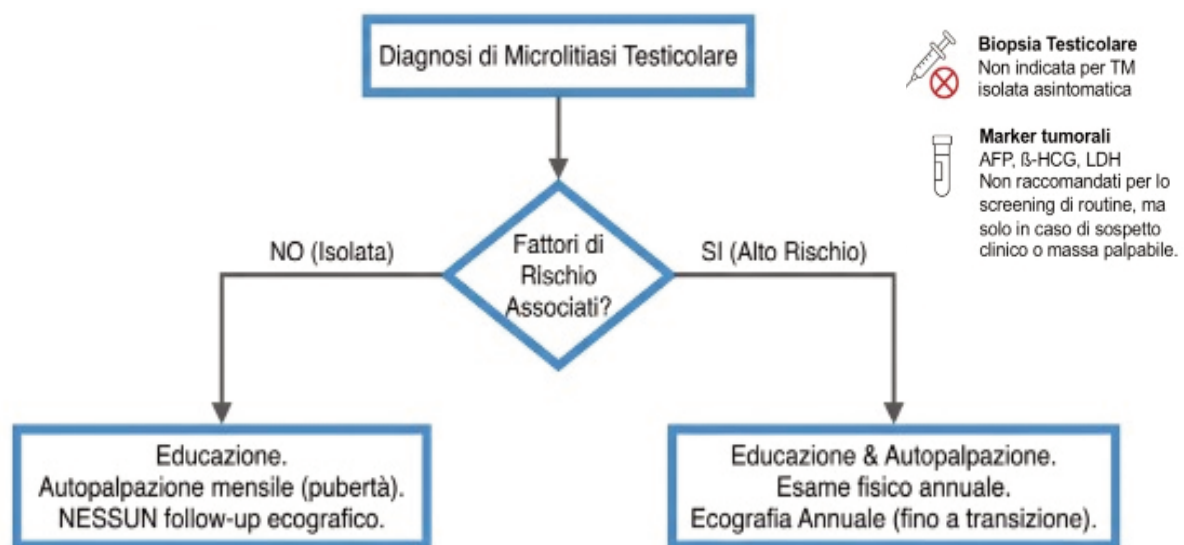


Figura. Algoritmo di gestione clinica (adattato da: *Clinical and imaging diagnosis of pediatric testicular microlithiasis: a physician's dilemma* – Habachi et al., *Frontiers*, 2025).

Conclusioni

In conclusione, questo caso conferma come la microlitiasi testicolare in età pediatrica, quando isolata e riscontrata incidentalmente, debba essere considerata una condizione generalmente benigna, che richiede un follow-up clinico piuttosto che un intervento diagnostico o terapeutico aggressivo. Un altro aspetto importante che emerge da questo caso è che, nella nostra pratica clinica attuale, dobbiamo tenere a mente che i genitori sempre più spesso chiedono risposte all'AI prima che a noi. Dobbiamo quindi essere ancora più pronti a fornire informazioni chiare e, se possibile, rassicuranti, condividendo le evidenze scientifiche e smontando le cosiddette *allucinazioni* dell'AI - da cui noi stessi dobbiamo metterci in guardia (J. A. Zenel, *Pediatr Rev*, January 2026), per aiutare le famiglie ad orientarsi in un mondo dove la possibilità di ottenere risposte rapide può diventare fonte di maggiore paura e insicurezza.

Bibliografia di riferimento

- Josphe A. Zenel; In the Brave New World of AI, Why Read Pediatrics in Review?. *Pediatr Rev* January 2026; 47 (1): 1–2.
- 't Hoen LA, Bhatt NR, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, Rawashdeh YF, Silay MS, Tekgul S, Stein R, Bogaert G. The prognostic value of testicular microlithiasis as an incidental finding for the risk of testicular malignancy in children and the adult population: A systematic review. On behalf of the EAU pediatric urology guidelines panel. *Journal of Pediatric Urology*, 2021; 17(6): 815-831.
- Suominen JS, Jawaaid WB, Losty PD. Testicular Microlithiasis and Associated Testicular Malignancies in Childhood: A Systematic Review. *Pediatric Blood & Cancer*, 2015; 62(3): 385–388.
- Yu CJ, Lu JD, Zhao J, Wei Y, Zhao TX, Lin T, He DW, Wu SD, Wei GH. Incidence characteristics of testicular microlithiasis and its association with risk of primary testicular tumors in children: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*, 2020; 16(6): 585–597.
- Trout AT, Chow J, McNamara ER, Darge K, Ramirez Grueso R, Munden M, et al. Association between testicular microlithiasis and testicular neoplasia: large multicenter study in a pediatric population. *Radiology*, 2017; 285(2): 576–583.
- Flores HA, Bailey WC, Harris KT. Management of pediatric testicular microlithiasis. *Frontiers in Pediatrics*, 2025; 13: 1588261.
- Zitouni et al. (2026): Zitouni H, Dghaies R, Kechiche N, Mhiri R. Pediatric testicular microlithiasis: a review of epidemiology, risk associations and management. *Frontiers in Pediatrics*, 2026; 13: 1553825.
- Habachi et al. (2025): Habachi G, Kerkeni Y, Riadh J. Clinical and imaging diagnosis of pediatric testicular microlithiasis: a physician's dilemma. *Frontiers in Pediatrics*, 2025; 13: 1554081.
- Sag et al. (2022): Sag S, Elemen L, Masrabaci K, Gungormez EK. Is testicular microlithiasis associated with testicular pathologies in children? *Pediatric Surgery International*, 2022; 38(9): 1317–1319.
- Yoshimura S, Matsufuji H, Yada K, Migita M. Incidence of testicular microlithiasis after orchidopexy for cryptorchidism and its risk factors: a retrospective cohort study. *J Pediatr Urol.* (2022) 18(3):377.e1 e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2022.03.030.

Quando il Raynaud non è solo Raynaud: un caso di sclerosi sistemica *early onset*

Umberto Marco Mannarà^{1,2}, Noemi Sarah Settapani^{1,2}, Giuseppe Merli^{1,2}, Andrea Giugno¹, Laura Portale¹, Santi Papa¹, Patrizia Barone¹

¹UOSD Pediatria ad indirizzo Reumatologico, AOU policlinico G. Rodolico, Catania

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Catania, AOUP G. Rodolico-San Marco, Catania

Introduzione

La sclerosi sistemica è una malattia autoimmune cronica multisistemica caratterizzata da disfunzione vascolare, attivazione immunitaria e progressiva fibrosi cutanea e degli organi interni. In età pediatrica la patologia è estremamente rara, con una incidenza pari a 3 casi/1 milione di bambini1.

Presentiamo il caso di una paziente di 14 anni con diagnosi di sclerosi sistemica, evidenziandone le caratteristiche cliniche, il percorso diagnostico e la gestione terapeutica.

Caso clinico

Paziente di sesso femminile, 14 anni, da qualche mese presenta fenomeno di Raynaud, evocato dall'esposizione alle basse temperature e con regressione spontanea al caldo, agli arti superiori. Eseguita capillaroscopia presso altro presidio, con esito negativo. Per peggioramento della sintomatologia (episodi sempre più frequenti e con coinvolgimento degli arti inferiori), giunge alla nostra osservazione. Gli accertamenti laboratoristici evidenziavano positività per ANA, ENA e anticorpi anti-topoisomerasi I (Scl-70) e risultavano negativi per anticorpi anticardiolipina, anti-β2-glicoproteina I e anticentromero. La capillaroscopia eseguita presso il nostro centro mostrava un quadro compatibile con pattern sclerodermico (Figura 1).

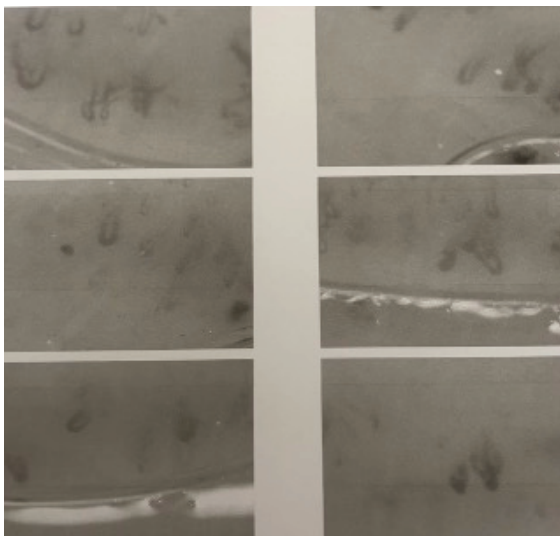


Figura 1. Capillaroscopia: presenza di capillari disomogenei per morfologia e calibro. Capillari giganti (>50 micron) e marcata neoangiogenesi.

Alla luce del quadro clinico e laboratoristico, veniva posta diagnosi di *early scleroderma*. Avviata terapia con farmaco vasoattivo (Capillarema) e programmata nuova rivalutazione. Al controllo successivo riferiti transitori episodi di dispnea in concomitanza all'esposizione ad allergeni noti, a risoluzione spontanea. Non riferiva disfagia né altri sintomi sistemici rilevanti.

La nuova capillaroscopia risultava sovrapponibile alla precedente. L'ecocardiografia nella norma. La spirometria evidenziava un *deficit* ventilatorio a verosimile genesi restrittiva, con diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) nei limiti. L'ecografia diaframmatica mostrava valori di pressione espiratoria ed inspiratoria massima (MEP e MIP) inferiori alla norma, suggestivi per iniziale compromissione della funzione respiratoria, per cui veniva indicato avvio di fisioterapia respiratoria. La TC del torace ad alta risoluzione documentava la presenza, a livello del segmento apicale del lobo superiore sinistro, di un'area subpleurica a vetro smerigliato associata a bron-

chioloectasie e sottile stria di raccordo pleurico, di verosimile natura flogistica, meritevole di rivalutazione dopo terapia medica. Si segnalava inoltre esile fibrosclerosi corticale degli apici pleurici.

Il caso veniva discusso con specialisti pneumologi e si decideva di intraprendere terapia antibiotica empirica con claritromicina, in attesa degli esami ematochimici, che hanno mostrato positività per IgM anti-*Mycoplasma Pneumoniae*, con restante pannello infettivologico negativo.

La pH-manometria esofagea ha dato esito negativo. La paziente è stata avviata a follow-up a breve termine per nuova valutazione clinica ed eventuale avvio di terapia immunosoppressiva con micofenolato mofetile, in relazione all'evoluzione clinica e strumentale del quadro.

Discussione

La sclerosi sistemica in età pediatrica può esordire con fenomeno di Raynaud isolato, rendendo la diagnosi precoce complessa e richiedendo un follow-up stretto anche in presenza di indagini iniziali negative. La successiva comparsa di un pattern capillaroscopico sclerodermico e la positività per anticorpi anti-Scl-70, associati a un aumentato rischio di coinvolgimento polmonare, consentono un inquadramento precoce e prognosticamente rilevante^{2,3}. Le alterazioni funzionali e radiologiche polmonari precoci, talora sovrapponibili a condizioni infettive intercorrenti, sottolineano la necessità di un approccio multidisciplinare e prudente prima dell'avvio di terapia immunosoppressiva⁴.

In conclusione, il caso evidenzia l'importanza di un monitoraggio clinico-strumentale ravvicinato nei pazienti pediatrici con Raynaud e autoanticorpi specifici, al fine di identificare precocemente il coinvolgimento d'organo e ottimizzare il *timing* terapeutico¹.

Bibliografia

1. Foeldvari I, Wierk A, Tyndall A. Update on juvenile systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(5):394–401. DOI: 10.1097/BOR.0000000000001002.
2. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Juvenile systemic sclerosis: clinical and prognostic aspects. *Autoimmun Rev*. 2023;22(12):103460–103468. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103460.
3. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(2):112–126. DOI: 10.1038/s41584-021-00736-4.
4. Hoffmann-Vold AM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(6):e371–e383. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00064-1.

La sclerosi sistemica...un colpo al cuore!

Damiano Lemmi¹, Daniela Pirlo^{1,2}

¹Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DiNOGMI), Genova, Italy

²IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O. Terapia Semintensiva, Genova, Italy

Introduzione

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia cronica rara, caratterizzata da una combinazione di vasculopatie, infiammazione, autoimmunità e fibrosi. Può interessare molti organi, tra cui la cute, le articolazioni, il tratto gastrointestinale, il rene, il polmone ed il cuore. La gestione della sclerosi sistemica è multidisciplinare e prevede una terapia immunosoppressiva da completare con il trattamento delle singole manifestazioni organo-specifiche.

Caso clinico

Tiffany, 14 anni, seguita dall'Istituto Giannina Gaslini per una sclerosi sistemica esordita con interessamento cardiaco. Fino a marzo 2023, Tiffany ha sempre goduto di buona salute, salvo poi il verificarsi di episodi occasionali di lipotimia, cardiopalmo e dispnea in corso di sforzo fisico intenso, per cui esegue una serie di accertamenti: un test da sforzo cardiologico ed un elettrocardiogramma holter che mostrano battiti ectopici ventricolari, più numerosi durante lo sforzo ed organizzati in coppie ed in triplete; un ecocardiogramma ed una RM cuore con mezzo di contrasto che evidenziano una cardiomiopatia dilatativa biventricolare con insufficienza mitralica lieve-moderata e tricuspide lieve, segni di infiammazione/edema diffusi e late enhancement con pattern sia ischemico, sia non ischemico, per cui viene avviata una terapia con bisoprololo, spironolattone e sartanico. Pertanto Tiffany viene ricoverata presso il reparto di Terapia Semintensiva dell'Istituto Giannina Gaslini e sulla base del danno cardiaco, del riscontro di una cute diffusamente traslucida con aree di franca sclerodermia e di iniziale retrazione alle articolazioni interfalangee distali, della positività degli anticorpi ANA (1:320) e di un'interstiziopatia polmonare da iniziale fibrosi polmonare alla TC torace-addome da correlare al quadro restrittivo severo riscontrato alle prove di funzionalità respiratoria, viene posta diagnosi di sclerosi sistemica e avviata una terapia immunosoppressiva con steroidi, immunoglobuline endovena, Rituximab e Micofenolato mofetile successivamente. Contemporaneamente implementa la terapia cardioattiva con dapaglifozin e aspirinetta. Durante il ricovero, Tiffany ha sporadicamente riferito episodi di cardiopalmo mantenendo però sempre un buon compenso emodinamico, necessitando solo di supporto respiratorio con ossigeno a basso flusso. Attualmente Tiffany prosegue il follow up reumatologico, cardiologico e pneumologico presso il nostro Centro.

Conclusioni

Il danno cardiaco nella sclerosi sistemica è caratterizzato da una fibrosi miocardica, secondaria alla deposizione di collagene e all'alterazione endoteliale del microcircolo coronarico, con possibili anomalie della conduzione dell'impulso cardiaco. Il coinvolgimento cardiaco è presente nel 20-30% dei casi di sclerosi sistemica. La particolarità di questo caso è proprio l'inusuale interessamento precoce del miocardio, perché di solito esso non è la manifestazione d'esordio, ma piuttosto compare in età adulta.

A volte pensare da pediatri non basta

Fabio Cazzaniga¹, Alice Allegrini²

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza, Italy

²Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

Alessandro, 17 anni e 10 mesi. Giunge in Pronto Soccorso alle ore 19:30 per dolore acuto localizzato in regione dorso-lombare comparso a riposo, sine trauma, associato a due episodi di vomito. All'esame obiettivo: non dolore spontaneo, dolorabilità (VAS 9/10) alla palpazione dei processi spinosi del rachide dorsale; si rileva inoltre riduzione del murmure vescicolare alle basi polmonari. Restante obiettività nei limiti. I parametri vitali evidenziano lieve tachicardia, con saturazione arteriosa di ossigeno nei limiti. La radiografia del torace e del rachide evidenzia un'alterazione dei peduncoli di L5, suggestiva ma non conclusiva per lisi. Gli esami ematochimici mostrano leucocitosi neutrofila, indici di flogosi nei limiti ed incremento della creatinichinasi (CK 2511 U/l), rialzo interpretato alla luce di intensa attività fisica nei giorni precedenti.

Alle ore 20:30 avviene il passaggio di consegne al notturno. Alla rivalutazione, il paziente si presenta eupnoico e asintomatico per dolore, dopo assunzione di terapia antidolorifica con paracetamolo. A seguito di consulenza neurochirurgica richiesta per il riscontro radiografico, vengono richiesti ulteriori approfondimenti diagnostici: peptide natriuretico di tipo B e troponina risultati nei limiti e D-dimero, risultato pari a 6935 ng/ml. Il caso clinico viene quindi condiviso con i colleghi cardiologi e con la terapia intensiva pediatrica: in considerazione delle buone condizioni generali, della risposta alla terapia antalgica, dell'assenza di dolore a riposo e della stabilità dei parametri vitali, l'ipotesi di un'urgenza in atto appare poco probabile.

Durante le successive ore di osservazione, si evidenziano episodi di desaturazione, inizialmente transitori e successivamente persistenti durante il sonno (SpO₂ 89-91%). Si decide quindi, anche dopo consulto con i colleghi urgentisti del PS generale, di procedere ad esecuzione di angio-TC del torace, con riscontro di piccoli difetti suboccludenti in alcuni rami segmentari della piramide basale di sinistra, compatibili con embolia polmonare. Viene quindi avviata terapia anticoagulante con enoxaparina e disposto il ricovero in terapia subintensiva per il monitoraggio.

L'embolia polmonare in età pediatrica rappresenta una condizione rara, con un'incidenza stimata di circa 3,5 casi per 100.000 abitanti, caratterizzata da distribuzione bimodale (età neonatale e adolescenziale). Il ritardo diagnostico è frequentemente correlato alla presentazione clinica aspecifica e alla mancanza di strumenti diagnostici validati per questa popolazione¹; in particolare, l'utilizzo routinario del D-dimero non è raccomandato per la limitata sensibilità e specificità². La presenza di fattori di rischio tromboembolici, riscontrabili nell'80-96% dei casi, rappresenta un elemento chiave nel sospetto diagnostico³ (vedi Tabella).

Principali fattori di rischio tromboembolici

- ✓ Catetere venoso centrale (CVC)
- ✓ Ricovero recente e/o prolungato
- ✓ Interventi chirurgici recenti (2 mesi precedenti)
- ✓ Immobilizzazione prolungata
- ✓ Trombofilie congenite
(fattore V Leiden, mutazione G20210A della protrombina, deficit di proteina C, proteina S, antitrombina III)
- ✓ Neoplasie
- ✓ Malattie croniche sistemiche
(es. Lupus eritematoso sistemico, sindrome da anticorpi antifosfolipidi)
- ✓ Infezioni severe / sepsi
- ✓ Contraccettivi orali estrogenici
- ✓ Obesità

La gestione iniziale prevede la stabilizzazione del paziente e l'avvio tempestivo di terapia anticoagulante al fine di prevenire la progressione del trombo e ridurre il rischio di mortalità⁴, che complessivamente si attesta intorno al 4,5%⁵.

Questo caso sottolinea l'importanza di considerare l'embolia polmonare tra le diagnosi differenziali di dolore toracico o dorso-lombare in età pediatrica, soprattutto in presenza di tachicardia e desaturazione³.

Considerata la rarità della patologia e il rischio oncogeno associato all'angio-TC, il percorso diagnostico in regime di urgenza richiede un'attenta valutazione e un adeguato periodo di osservazione clinica, non sempre facilmente attuabile nel contesto del Pronto Soccorso. La domanda (provocatoria) sorge spontanea: se il nostro paziente si fosse presentato in Pronto Soccorso dopo 2 mesi (quindi a 18 anni) e fosse stato valutato in un setting per adulti, sarebbe forse stato inquadrato più tempestivamente?

Bibliografia

1. Lopes de Bragança R, Gorito V, Cibele DG et al. Pulmonary embolism in pediatric age: A retrospective study from a tertiary center *Pediatr Pulmonol*. 2021 Aug;56(8):2751-2760. doi: 10.1002/ppul.25527.
2. Marin JR, Lyons TW, Claudius I, et. Al Optimizing Advanced Imaging of the Pediatric Patient in the Emergency Department: Technical Report. *J Am Coll Radiol*. 2024 Jul;21(7):e37-e69. doi: 10.1016/j.jacr.2024.03.016.
3. Lucas A, Rosovsky R, Clark M, Grabowski E, Yager P Presentation, Management and Outcomes of Pediatric Pulmonary Embolus: A Retrospective Review *Pediatr Emerg Care*. 2022 Feb 1;38(2):e475-e481. doi: 10.1097/PEC.0000000000002417.
4. Ortel TL, Neumann I, Ageno W et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
- 5 Wolf S, Valerio L, Kucher N et al. Acute pulmonary embolism in children and adolescents in the USA (2016 and 2019): a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2025 May;13(5):393-402. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00412-0.

Quando la ventilazione non basta: atresia delle coane bilaterale come causa di distress respiratorio neonatale

Elisa Massucco¹, Davide Buzzi², Giovanna Valenti², Marta Giaccardi², Lucia Trail², Serena Noli², Roberta Di Stefano², Daniela Gianotti²

¹U.O. Pediatria, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

²U.O. Neonatologia E.O. Ospedali Galliera, Genova

Il distress respiratorio nel neonato late preterm è frequentemente attribuito a cause polmonari, in particolare alla *Respiratory Distress Syndrome* (RDS)¹. Tuttavia, la presenza di segni clinici atipici o di una risposta non adeguata alle strategie terapeutiche standard deve indurre a considerare anche anomalie strutturali delle alte vie aeree. Tra queste, l'atresia delle coane rappresenta una condizione rara ma potenzialmente grave, soprattutto nelle forme bilaterali, che possono manifestarsi precocemente con insufficienza respiratoria severa nel neonato, fisiologicamente dipendente dalla respirazione nasale².

Presentazione del caso

Descriviamo il caso di una neonata nata a 34+3 settimane di età gestazionale da gravidanza fisiologica. Alla nascita presentava pianto flebile, ipotonia e abbondanti secrezioni nasali dense, tali da richiedere ripetute aspirazioni già nei primi minuti di vita. L'emogasanalisi da sangue cordonale evidenziava acidosi (pH 7,27; pCO₂ 90 mmHg, BE -6 mmol/L). Nei primi minuti di vita comparivano apnea e bradicardia persistente, per cui venivano prontamente avviate manovre rianimatorie con ventilazione a pressione positiva associate ad aspirazione delle secrezioni. Per la mancata risoluzione della bradicardia si rendevano necessari massaggio cardiaco e supporto avanzato. In assenza di un recupero clinico completo, la paziente veniva quindi sedata con midazolam e sottoposta a intubazione orotracheale, con successivo miglioramento dei parametri cardiorespiratori. Dopo iniziale stabilizzazione, la paziente veniva estubata precocemente e posta in CPAP con FiO₂ variabile. Tuttavia, nelle fasi successive si osservavano episodi ricorrenti di desaturazione e retrazioni, con rapido peggioramento clinico fino a rendere necessaria reintubazione orotracheale a circa 45 minuti di vita. Il quadro veniva inizialmente interpretato come distress respiratorio del pretermine associato a ingombro da secrezioni. Non veniva quindi approfondita una possibile causa ostruttiva delle alte vie aeree, nonostante un iniziale tentativo di passaggio di sondino nasale, difficoltoso e non completato. La paziente veniva trasferita tramite STEN presso centro di III livello. Un elemento clinico rilevante, inizialmente non valorizzato, era la variabilità del pattern respiratorio: durante il pianto la ventilazione risultava relativamente conservata, mentre alla sua cessazione si osservava un rapido peggioramento con desaturazioni, suggestivo di dipendenza dalla respirazione nasale. All'ingresso in Terapia Intensiva Neonatale, il fallimento del passaggio di sondini attraverso entrambe le narici orientava per ostruzione nasale. La fibroscopia e la TC del massiccio facciale confermavano la diagnosi di atresia delle coane bilaterale. Il quadro risultava associato a RDS (trattata con surfattante) e a emorragia intraventricolare di basso grado. La paziente veniva sottoposta precocemente a correzione chirurgica endoscopica, seguita da revisione per rimozione di fibrina e granulazioni, con buon esito. Il decorso clinico risultava favorevole, con progressivo svezzamento dal supporto ventilatorio e avvio dell'alimentazione per os. Alla dimissione la paziente presentava buone condizioni generali e crescita adeguata. Al follow-up multidisciplinare si confermavano buona crescita e condizioni cliniche stabili.

Conclusioni

L'atresia delle coane bilaterale rappresenta un'emergenza neonatale rara ma potenzialmente fatale, facilmente misconosciuta, soprattutto nel neonato pretermine. La presenza di secrezioni nasali abbondanti e persistenti, la variabilità del pattern respiratorio con miglioramento durante il pianto e l'impossibilità al passaggio del sondino nasale costituiscono red flag clinici precoci. In presenza di distress respiratorio precoce non responsivo alle comuni strategie ventilatorie, è fondamentale considerare una causa ostruttiva delle alte vie aeree già in sala parto, poiché il riconoscimento tempestivo consente un trattamento rapido e potenzialmente salvavita².

Bibliografia

1. Rite Gracia S, Agüera Arenas JJ, Ginovart Galiana G, et al. Management of respiratory distress syndrome in moderate/late pre-term neonates: a Delphi consensus. *An Pediatr (Barc)*. 2024; 101:319-330. doi: 10.1016/j.anpede.2024.08.011.
2. Urbancic J, Vozel D, Battelino S, et al. Management of choanal atresia: national recommendations with a comprehensive literature review. *Children (Basel)*. 2023; 10:91. doi: 10.3390/children10010091.

Un'eredità temporanea

Laura Martelli^{1,2}, Francesca Romani^{1,2}, Roberta Corbetta³, Elena Malpezzi³, Ilaria Lombardo³

¹School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy

²Pediatric Department, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

³Neonatal Intensive Care Unit, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Riportiamo il caso di una primigravida di 32 anni con pemfigoide gestazionale severo, refrattario alla terapia corticosteroidea sistemica, che ha richiesto l'induzione del travaglio alla 35^a settimana di gestazione. Il neonato ha sviluppato acidosi metabolica transitoria, emorragia intraventricolare di grado II e lesioni cutanee bollose attribuite al trasferimento transplacentare di anticorpi materni. Le manifestazioni cutanee neonatali sono migliorate con una gestione topica conservativa.

Questo caso evidenzia la complessità clinica del pemfigoide gestazionale e sottolinea l'importanza di una gestione multidisciplinare a causa delle possibili complicanze neonatali.



Figura 1. Lesioni eritematose al volto.



Figura 2. Lesioni eritematose al tronco.

Caso clinico

Una donna primigravida di 32 anni accedeva presso l'Unità di Emergenza Ostetrica dell'IRCCS San Gerardo (Monza, Italia) a 30 settimane e 2 giorni di gestazione con una storia di una settimana di rash eritematoso intensamente pruriginoso. In anamnesi patologica diabete gestazionale insulino-dipendente. L'eruzione è inizialmente comparsa sulla mano sinistra e si è rapidamente diffusa in modo simmetrico agli arti inferiori e alla regione addominale. Nei giorni successivi, le lesioni si sono evolute in eruzioni vescicolo-bollose tese. L'esame istopatologico e l'immunofluorescenza diretta hanno permesso di porre diagnosi di pemfigoide gestazionale. È stata avviata una terapia sistemica con Prednisone orale alla dose di 1 mg/kg/die, in associazione a trattamenti topici a base di eosina. A causa della risposta clinica inadeguata, il dosaggio di Prednisone è stato aumentato a 1,3 mg/kg/die a 33 settimane e 6 giorni di gestazione. Data la persistenza e la progressione della malattia cutanea materna, è stata programmata l'induzione del travaglio a 35 settimane e 3 giorni.

Il parto è avvenuto precipitosamente a 35 settimane e 5 giorni mediante parto vaginale. Alla nascita il neonato si presentava ipotonico e iporeattivo, con frequenza cardiaca superiore a 100 bpm. L'analisi emogasanalitica cordonale ombelicale evidenziava una significativa acidosi metabolica (pH 6,9, *base excess* - 13). È stato prontamente avviato supporto ventilatorio con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP). Alla luce dell'acidosi metabolica, una volta stabilizzato il neonato, è stata iniziata ipotermia terapeutica passiva. Il monitoraggio elettroencefalografico continuo ha mostrato iniziale discontinuità dell'attività di fondo con progressivo miglioramento. L'ecografia encefalica ha evidenziato un'emorragia intraventricolare (IVH) di grado II. Considerata l'età gestazionale, il miglioramento dello stato neurologico e la presenza di IVH, non è stata intrapresa ipotermia terapeutica attiva, in accordo con le linee guida della Società Italiana di Neonatologia¹. Al secondo giorno di vita, sono comparse lesioni bollose sulle superfici dorsali dei piedi. Nei giorni successivi, le lesioni eritematose si sono progressivamente estese al tronco e al volto (Figure 1 e 2). La gestione ha previsto impacchi con soluzione fisiologica per le lesioni facciali e trattamenti topici a base di eosina per il corpo. Una settimana dopo l'esordio delle lesioni, si è osservato un miglioramento parziale agli arti, con residui elementi vescicolari. La risoluzione completa è avvenuta entro 14 giorni.

Discussione

Il pemfigoide gestazionale è una rara malattia autoimmune bollosa della gravidanza caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi materni IgG diretti contro BP180 a livello della giunzione dermo-epidermica². Dal punto di vista clinico, si presenta tipicamente con placche eritematose intensamente pruriginose che possono rapidamente evolvere in lesioni vescicolo-bollose, come osservato nella nostra paziente.

I corticosteroidi sistemici rappresentano il cardine del trattamento nei casi materni di grado moderato-severo. Il parto pretermine è stato riportato in circa il 16–34% delle gravidanze complicate da pemfigoide gestazionale³. Uno studio di coorte finlandese ha riportato un tasso di parto pretermine del 25% tra le gravidanze affette, rispetto a circa il 5% nella popolazione generale; tuttavia, tutti i parti si sono verificati dopo le 35 settimane di gestazione³. Il pemfigoide gestazionale neonatale deriva dal trasferimento transplacentare degli autoanticorpi IgG materni e si verifica in circa il 5–10% dei casi². Le manifestazioni cutanee insorgono tipicamente alla nascita o nei primi giorni di vita, più comunemente localizzate al tronco e agli arti. La condizione è generalmente autolimitante e si risolve spontaneamente con la progressiva eliminazione degli anticorpi materni dalla circolazione neonatale. In linea con quanto riportato in letteratura, le lesioni cutanee neonatali nel nostro caso hanno avuto un decorso benigno e si sono risolte con sola terapia topica entro due settimane^{4,5}.

Questo caso rafforza ulteriormente le evidenze esistenti secondo cui il pemfigoide gestazionale neonatale è una condizione transitoria con prognosi eccellente e sottolinea l'importanza di riconoscere questa rara entità per evitare procedure diagnostiche non necessarie e trattamenti eccessivi nei neonati affetti.

Bibliografia

1. Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossicoischemica possibile candidato al trattamento ipotermico, III edizione, Novembre 2023.
2. Ceryn, J.; Siekierko, A.; Skibińska, M.; Doss, N.; Narbutt, J.; Lesiak, A. Pemphigoid Gestationis—Case Report and Review of Literature. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2021, 14, 665–670.
3. Huilaja L, Makikallio K, Sormunen R, Lohi J, Hurskainen T, Tasanen K: Gestational pemphigoid: placental morphology and function. *Acta Derm Venereol.* 2013, 93 (1): 33-38.
4. Jiao HN, Ruan YP, Liu Y, Pan M, Zhong HP. Diagnosis, fetal risk and treatment of pemphigoid gestationis in pregnancy: A case report. *World J Clin Cases.* 2021 Dec 6;9(34):10645-10651. doi: 10.12998/wjcc.v9.i34.10645.
5. Jimenez A, Blain K, Khalighi M, Clarke JT, Snook J, Cipriano SD. Neonatal pemphigoid gestationis: An atypical presentation of a rare disease. *Pediatr Dermatol.* 2021 Nov;38(6):1575-1576. doi: 10.1111/pde.14849. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34713489.

Quando non è encefalopatia: un caso di PNAS da sertralina

Maria Rosaria Iazzetta¹, Mariateresa Arciprete¹, Martina Scialò¹, Gaia Esposito¹, Paola Golia¹, Emilio Canale¹, Rocco Roma¹, Francesca Sauro¹, Andrea Iovino², Francesco Raimondi²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Napoli "Federico II"

²Dipartimento di attività integrata materno-infantile, AOU Federico II, Napoli

L'esposizione prenatale agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) è in costante aumento per l'ampia diffusione dei disturbi dell'umore in gravidanza. Nei neonati esposti è descritta una *poor neonatal adaptation syndrome* (PNAS), caratterizzata da segni neurologici, autonomici e gastrointestinali, talora di difficile distinzione rispetto a condizioni neurologiche o metaboliche più severe. La fisiopatologia non è completamente definita, ma si ritiene legata a una disregolazione transitoria del sistema serotoninergico neonatale, conseguente all'esposizione intrauterina agli SSRI e al successivo adattamento postnatale.

Il quadro clinico può presentarsi con intensità variabile e, nei casi più severi, simulare condizioni neurologiche o metaboliche potenzialmente gravi. La variabilità del quadro clinico e la possibile incompletezza dell'anamnesi materna rendono la diagnosi particolarmente complessa, con potenziali implicazioni sull'appropriatezza del percorso diagnostico-terapeutico.

Caso clinico

Descriviamo il caso di M., neonato di genitori marocchini, nato a 36+4 settimane da parto spontaneo, con Apgar 8-9. In seconda giornata di vita comparivano ipotonia e pianto ipovalido; in terza giornata tremori agli arti superiori; in quinta giornata posture distoniche con iperestensione del capo e del tronco fino all'opistotono, associate a rifiuto dell'alimentazione. Gli esami ematochimici e l'emogasanalisi risultavano nei limiti della norma. Il neonato veniva trasferito in Terapia Intensiva Neonatale per approfondimento diagnostico. Il monitoraggio elettroencefalografico mediante CFM non evidenziava anomalie significative. In assenza iniziale di dati anamnestici dirimenti, veniva posta indicazione a diagnosi differenziale con patologie neurologiche e metaboliche. Successivamente, nonostante difficoltà comunicative con la madre, emergeva l'assunzione in gravidanza di sertralina per sindrome ansioso-depressiva. Il quadro clinico veniva pertanto interpretato come PNAS da esposizione a SSRI. Il neonato veniva monitorato clinicamente mediante score di Finnegan, che mostrava progressiva riduzione fino ad azzeramento nei giorni successivi, in assenza di necessità di trattamento farmacologico.

Conclusioni

Il caso sottolinea il ruolo cruciale di un'anamnesi farmacologica materna accurata e tempestiva, anche in presenza di barriere linguistiche, per orientare correttamente l'inquadramento diagnostico. La PNAS da SSRI deve essere considerata nella diagnosi differenziale di sintomatologia neurologica neonatale, al fine di evitare indagini invasive non necessarie. L'impiego di strumenti standardizzati di valutazione clinica consente un monitoraggio oggettivo dell'evoluzione e supporta decisioni gestionali appropriate. Una maggiore consapevolezza di questa condizione può migliorare la qualità delle cure, ottimizzando l'uso delle risorse e riducendo l'impatto emotivo sui genitori.

Bibliografia di riferimento

- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Eady A, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Ross LE. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013 Apr;74(4):e309-20. doi: 10.4088/JCP.12r07967. PMID: 23656856.
- Kautzky A, Slamanig R, Unger A, Höflich A. Neonatal outcome and adaption after in utero exposure to antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 Jan;145(1):6-28. doi: 10.1111/acps.13367. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34486740.

Ipoglicemia iperinsulinemica neonatale: quando la genetica vale

Julia Lasagna¹, Valentina Petrone¹, Marta Ferretti², Simona Matarese², Giacomo Tantari³,
Giuseppe D'Annunzio³, Emanuela Piccotti²

¹IDINOGMI, Università degli Studi di Genova, Genova

²UOC Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso, IRCCS Giannina Gaslini, Genova

³UOC Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova

Caso clinico

Neonata di 22 giorni, nata a termine (38+6 settimane) da gravidanza complicata da polidramnios, con peso adeguato per età gestazionale (AGA, 89° centile), accede in Pronto Soccorso per iporeattività e riscontro di ipoglicemia (53 mg/dl). In anamnesi familiare si segnala un nonno paterno deceduto per insulinoma. All'esame obiettivo si evidenziano macroglossia, sospetta ernia ombelicale e iniziale scarso accrescimento ponderale.

Durante l'osservazione si documentano ipoglicemie persistenti (<60 mg/dl), non responsive a boli di glucosio, con necessità di elevato glucose infusion rate (fino a 13 mg/kg/min). In corso di ipoglicemia si rileva insulinemia inappropriatamente dosabile, compatibile con iperinsulinismo. Gli altri parametri endocrino-metabolici (GH, cortisolo, funzione tiroidea, lattato, ammoniemia) risultano nei limiti; screening metabolico neonatale negativo.

Nel corso del ricovero si registrano episodi ipoglicemici severi (fino a 17 mg/dl), trattati con glucagone intramuscolare. Viene avviata terapia con diazossido (fino a 15 mg/kg/die) associato a idroclorotiazide, con progressivo miglioramento del compenso glicemico e sospensione dell'infusione glucosata. L'alimentazione evolve da nutrizione enterale tramite SNG ad allattamento materno esclusivo con adeguata crescita ponderale.

Successivamente, gli accertamenti infettivologici documentano positività su feci per rotavirus, interpretata come evento intercorrente. Gli esami strumentali di approfondimento (ecografie addominali, RM encefalo) risultano sostanzialmente nella norma, eccetto per reperti encefalici aspecifici. Alla dimissione la paziente presenta buon controllo glicemico in terapia con diazossido e idroclorotiazide e adeguato accrescimento.

Durante il ricovero viene avviato approfondimento genetico per sospetta sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS) che documenta mosaicismismo per ipometilazione del *locus* KCNQ1OT1:TSS-DMR in assenza di delezioni/duplicazioni, compatibile con spettro BWS.

Discussione

L'ipoglicemia neonatale persistente da iperinsulinismo richiede un rapido inquadramento eziologico. Tra le cause, oltre alle forme congenite legate a mutazioni dei canali K-ATP, è essenziale considerare condizioni sindromiche come la sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS), anche in assenza di macrosomia ma in presenza di segni suggestivi quali macroglossia e difetti della parete addominale.

La BWS è una sindrome da alterazione dell'imprinting del *locus* 11p15.5, con fenotipo variabile e possibile presentazione iniziale con ipoglicemia iperinsulinemica. In questi pazienti, l'iperinsulinismo può essere precoce e severo, richiedendo elevati apporti di glucosio nelle fasi iniziali. Le linee guida raccomandano, in presenza di ipoglicemia persistente, l'esecuzione del *critical sample* durante ipoglicemia (glicemia <50 mg/dl), comprendente insulina, peptide C, chetoni, acidi grassi liberi, ammoniemia, acido lattico, cortisolo con ACTH e GH. Il riscontro di insulina non soppressa associata a inibizione della chetogenesi è diagnostico di iperinsulinismo e consente di escludere altre cause.

Il trattamento mira a prevenire il danno neurologico mantenendo glicemie >70 mg/dl. La gestione iniziale prevede infusioni di glucosio ad alto rate e nutrizione continua. Il diazossido rappresenta la terapia di prima linea ed è generalmente efficace nelle forme associate a BWS; può essere associato a diuretici per limitare gli effetti collaterali. Il glucagone è utile nelle fasi acute. Il riconoscimento della BWS è cruciale per le implicazioni prognostiche. La sindrome è associata a un aumentato rischio di tumori embrionali, in particolare tumore di Wilms (nefroblastoma) ed epatoblastoma, soprattutto nei primi anni di vita. Per questo è raccomandato un follow-up oncologico strutturato, che include ecografia addominale seriata (generalmente ogni 3 mesi fino agli 8 anni) e monitoraggio dell'alfa-fetoproteina nei primi anni di vita (tipicamente ogni 2-3 mesi fino ai 4 anni), al fine di una diagnosi precoce di eventuali neoplasie.

Bibliografia di riferimento

- Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238-245. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057.
- Stanley CA, De Leon DD. Hyperinsulinism in infants and children: diagnosis and therapy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):597-609. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00163-0.
- DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(4):229-241. doi: 10.1038/s41574-018-0146-2.
- Kalish JM, Doros L, Helman LJ, et al. Surveillance recommendations for children with overgrowth syndromes and predisposition to Wilms tumors and hepatoblastoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):e115-e122. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0710.
- Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *GeneReviews*®. 1999 (updated 2023):1-36. doi: 10.1038/gim.2010.171.

Autismo ed epilessia farmaco resistente: pensa alle mitocondriali

Danilo Alibrandi¹, Valeria Cannata¹, Aurelia Tumino¹, Claudia Ciletta¹, Valentina Agosta¹, Ottavio Avola¹, Valeria Catalano¹, Chiara Armenia¹, Concetta Meli², Piero Pavone¹, Tiziana Timpanaro¹

¹U.O. Clinica Pediatrica, A.O.U. Policlinico, P. O. "G. Rodolico", Catania

²U.O. Malattie Metaboliche, A.O.U. Policlinico, P. O. "G. Rodolico", Catania

La sindrome di MELAS è una rara malattia genetica mitocondriale, che colpisce principalmente il sistema nervoso e i muscoli. La patologia è causata da mutazioni nel DNA mitocondriale, la più comune interessa il gene MT-TL1 (m.3243A>G). I sintomi compaiono solitamente nell'infanzia o nell'adolescenza ed includono: encefalopatia, episodi simil-ictus, crisi epilettiche, emicranie, debolezza muscolare e acidosi lattica. La complessità clinica e la variabilità fenotipica rendono difficile la diagnosi e il trattamento.

Presentiamo il caso di una ragazza di 16 anni con disturbo dello spettro autistico associato a disabilità intellettiva grave ed epilessia focale con secondaria generalizzazione, seguita finora presso altro centro. La paziente, ricoverata per encefalopatia epilettica farmacoresistente, presentava un quadro clinico caratterizzato da crisi ricorrenti e progressivo deterioramento cognitivo-comportamentale, non responsivo ai trattamenti antiepilettici convenzionali. L'approfondimento diagnostico ha rivelato alterazioni biochimiche, in particolare, il profilo delle acilcarnitine mostrava alterazioni suggestive di difetto di acilCoA deidrogenasi a catena media (MCADD), mentre l'analisi di sequenziamento attraverso il test dell'esoma familiare ha identificato la variante eteroplasmica (all'8% nel campione di tampone buccale analizzato) m3255G>A nel gene MT-TL1 nel genoma mitocondriale, classificata come probabilmente patogenetica ed associata fenotipicamente a: sindrome di MELAS; deficit di citocromo C ossidasi; sindrome MERRF; sindrome diabete-sordità, sindrome del vomito ciclico; suscettibilità a SIDS.

Il caso sottolinea come la presenza di autismo, disabilità intellettiva e crisi epilettiche refrattarie, spesso attribuite a un disturbo primario del neurosviluppo, possa ritardare l'identificazione di patologie metaboliche sottostanti. Il riconoscimento tempestivo di patologie metaboliche è cruciale per orientare la gestione terapeutica e il *counselling* genetico.

Una ragazza che non suda più... con una diagnosi (brillante) di lupus eritematoso sistemico

Lorenzo Mambelli¹, Agnese Addeo¹, Camilla Lama¹, Federico Marchetti^{1,2}

¹U.O.C. di Pediatria e Neonatologia Ospedale di Ravenna e Faenza. AUSL Romagna

²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Ragazza di 14 anni, celiaca in dieta agglutinata da 8 anni, con comparsa improvvisa di anidrosi completa accompagnata da un rialzo della temperatura corporea (TC) oltre i 39° C durante l'attività fisica o in situazioni di incremento della temperatura ambientale. La riduzione della temperatura corporea era possibile esclusivamente con mezzi fisici esterni (acqua fredda, ghiaccio). Non segni obiettivi di alterazioni cutanee (indicativi di ittiosi, psoriasi), nella norma la lacrimazione. Assenza di segni clinici di possibile interessamento neurologico (dolore neuropatico, vertigini, alterazioni della sensibilità, tachicardia ortostatica).

Nella norma: emocromo, assetto epatorenale, elettroliti sierici e urinari, glicemia, la funzionalità tiroidea (TSH, FT4) emogasanalisi, lattacidemia, ACTH, zinchemia, anticorpi antifosfolipidi, enolasi neurone specifica, catecolamine urinarie, esame urine e proteinuria, Negative le immagini della radiografia del torace, ecografia addome, RMN encefalo. Nella norma la biopsia cutanea, e negativa la ricerca degli anticorpi anti-recettore ganglionare ACh, oltre a termoregulatory sweat test (TST). Negativa la genetica per malattia di Fabry.

Si è documentata una lieve positività degli indici di flogosi (PCR 7.3 mg/l, VES 34 mm/h), un lieve consumo del complemento (C4 0,08 g/l, C3 nella norma) ed una significativa positività per ANA (1/640 pattern omogeneo), anti-DNA (34 KU/l), anti-Chrithidia luciliae (1/40), anti-Ro60 (> 240 KU/L), anti-PM Scl100 e dell'IFN-signature (IS 24).

Durante l'iter diagnostico si osservata anche la comparsa di un lieve versamento pleurico e rash malare.

Alla luce di questo quadro clinico-laboratoristico è stata posta diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) con un punteggio EULAR/ACR 2019 di 16.

È stata intrapresa terapia con 3 boli di metilprednisolone (20 mg/kg) e micofenolato mofetile, con rapida normalizzazione dei livelli di complemento e negativizzazione di VES, PCR e anti-DNA e progressiva ricomparsa di sudorazione, dapprima dopo attività fisica lieve e attualmente (a 9 mesi dall'inizio della terapia) in maniera completa anche in condizioni di calore ambientale.

Attualmente la ragazza è asintomatica e in terapia con prednisone a bassa dose (5 mg/die) e micofenolato (1150 mg/m²/die).

Discussione

L'anidrosi acquisita generalizzata è una condizione rara caratterizzata da assenza o marcata riduzione della sudorazione, con conseguente compromissione della termoregolazione e rischio di ipertermia. La sudorazione è regolata dal sistema nervoso autonomo attraverso fibre simpatiche colinergiche che innervano le ghiandole sudoripare eccrine; pertanto, un'alterazione della sudorazione può derivare da patologie che coinvolgono le ghiandole sudoripare, i nervi periferici autonomi o i centri di regolazione centrali.

Dal punto di vista eziologico, le principali cause di anidrosi acquisita comprendono:

- cause neurologiche, in particolare neuropatie autonome e neuropatie delle piccole fibre;
- cause dermatologiche, con danno o ostruzione delle ghiandole sudoripare (ad esempio ittiosi, psoriasi o cicatrici estese);
- cause farmacologiche, soprattutto farmaci con effetto anticolinergico;
- cause endocrine o metaboliche;
- cause autoimmuni o paraneoplastiche.

Tra le cause neurologiche, le neuropatie autonome rappresentano uno dei principali meccanismi patogenetici di anidrosi. Esse possono essere secondarie a malattie sistemiche, disordini autoimmuni o neuropatie delle piccole fibre, che colpiscono selettivamente le fibre nervose non mielinizzate responsabili delle funzioni autonome, tra cui la sudorazione. In questo contesto, la valutazione clinica deve sempre includere la ricerca di segni di disautonomia, quali dolore neuropatico, alterazioni della sensibilità, vertigini o tachicardia ortostatica.

Il caso descritto è quello di una adolescente con lupus eritematoso sistemico (LES) esordito esclusivamente con un'anidrosi severa, in assenza iniziale di altri segni clinici suggestivi di malattia sistemica. Il pattern auto-anticorpale è risultato fin dalle prime fasi altamente suggestivo di connettivite e più specificamente di LES. Nel corso dell'iter diagnostico si sono successivamente manifestati ulteriori elementi clinici compatibili con

la diagnosi, tra cui rash malare e versamento pleurico, consentendo di raggiungere un punteggio EULAR/ACR 2019 di 16. La risposta alla terapia immunomodulante con boli di metilprednisolone e micofenolato mofetile è stata rapida e significativa, con normalizzazione degli indici infiammatori, del complemento e degli autoanticorpi anti-DNA, associata a progressiva ricomparsa della sudorazione fino al completo recupero della funzione sudoripara. In letteratura sono riportati solo casi aneddotici di anidrosi come manifestazione iniziale di malattie autoimmuni sistemiche, prevalentemente in pazienti con connettivite indifferenziata o sclerodermia, nei quali l'anidrosi rappresentava il sintomo di esordio. A nostra conoscenza, è descritto un solo caso analogo di esordio di LES con anidrosi come manifestazione clinica predominante.

Pertanto, in presenza di anidrosi acquisita generalizzata, è importante considerare non solo le possibili cause neurologiche e neoplastiche, ma anche avviare tempestivamente un iter diagnostico volto ad escludere patologie autoimmuni sistemiche. Ciò è particolarmente rilevante alla luce della potenziale gravità del sintomo, legata al rischio di ipertermia, e della possibile rapida efficacia della terapia immunomodulante.

Bibliografia di riferimento

- Provitera V, Lubrano E, Piscosquito G, Manganelli F, Santoro L, Nolano M. Generalized anhidrosis as first clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(14):2296-2297. doi: 10.1177/0961203318804887.

LES: se la pelle è troppa e l'età è poca, pensa al complemento

Chiara Sparaventi

Scuola di specializzazione in Pediatria, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

M. è una bambina di 7 anni che conosciamo nel nostro ambulatorio di Reumatologia in seguito ad una recente diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico posta in un ospedale di II livello. M. è arrivata in Italia dal Pakistan pochi mesi fa con i suoi genitori che sono consanguinei (cugini di I grado).

La malattia è esordita con febbre ed esteso interessamento cutaneo (rash papulare discoide ad arti e tronco, ulcere orali ed in seguito tipico esantema malare del volto a farfalla). Agli esami ematici eseguiti all'esordio si riscontravano: aumento della VES (90 mm/h), C4 indosabile (0 mg/dL), lieve anemia microcitica (Hb 9.3 g/dl, MCV 68 fl) con restanti linee cellulari nella norma, ANA positività (1:640 con pattern specifico per LES), anti-n-DNA negativi, ENA positivi (RO60/SSA > 282 U/mL, Ro52/TRIM21 162 U/mL), Coombs diretto debolmente positivo. Il dosaggio degli anticorpi anti-fosfolipidi mostrava un'isolata positività per le IgG anti-beta2glicoproteina. Gli approfondimenti clinici, strumentali e laboratoristici effettuati escludevano il coinvolgimento di altri organi (renale, articolare e cardiaco in particolare).

Veniva pertanto avviata terapia con corticosteroide, idrossiclorochina e micofenolato mofetile a cui è seguito rapido sfebbramento, e nel corso di due settimane miglioramento del quadro cutaneo e in parte laboratoristico (Hb 10.8 g/dl, VES 53 mm/h), pur con persistente assenza di C4 (C4 0 mg/dl, C3 154 mg/dl).

Quando la conosciamo, a un mese dall'avvio della terapia, M. si presenta in buone condizioni generali con malattia cutanea clinicamente spenta (numerosa macule ipercromiche esito di lesioni nummulari al tronco e in misura minore agli arti superiori e inferiori; al volto lesioni discromiche come da rash malare in fase di risoluzione). Abbiamo subito rilevato due bandierine rosse che ci hanno fatto sospettare una causa monogenica di malattia: l'esordio precoce (in epoca prepuberale) e il fenotipo di presentazione atipico con esteso interessamento cutaneo¹. In letteratura una presentazione clinica di questo tipo si associa spesso al deficit di complemento, che può presentare anche anticorpi anti-nDNA negativi², come nel caso di M.

Agli esami ematici di approfondimento riscontriamo un Siglec-1, indice di infiammazione interferonica, presente in notevole quantità, coerentemente con l'eziopatogenesi del LES; inoltre, i risultati dello studio delle vie di attivazione del complemento (via classica 0.9%, via alternativa 97.1%, via lectinica 0.2%) sembrano supportare l'ipotesi di un difetto genetico a questo livello. Abbiamo quindi avviato un'analisi genetica che è tuttora in corso e il cui esito sarà disponibile a breve.

Ad avvalorare l'ipotesi di un LES monogenico concorrono anche la consanguineità dei genitori e la refrattarietà della malattia: nonostante la triplice terapia immunomodulante, agli esami di laboratorio persistono completa assenza di C4 e VES elevata e, dal punto di vista clinico, M. ha presentato una recente riaccensione cutanea di malattia al collo e al cuoio capelluto³. Indagando meglio l'anamnesi familiare, inoltre, i genitori (che ricordiamo essere consanguinei) raccontano che i fratelli di M. sono morti entrambi in Pakistan: il maggiore a 18 anni per una patologia renale non meglio precisata, e il minore a 2 mesi di vita per causa sconosciuta.

Nel sospetto di una forma monogenica di malattia sul modello di un'interferonopatia di tipo I⁴ e sulla base di evidenze presenti in letteratura che documentano l'efficacia dell'anifrolumab nel trattamento del LES refrattario a prevalente interessamento cutaneo con attivazione interferonica elevata, abbiamo richiesto questo farmaco ad uso compassionevole (al momento, infatti, è approvato solo per il LES negli adulti)⁵. Nel frattempo, prima dell'avvio del farmaco, M. sta eseguendo le vaccinazioni necessarie per il noto rischio di sepsi da capsulati nell'ipotesi di un deficit congenito del complemento.

Ricorderò per sempre che se il LES si presenta nell'infanzia con esteso interessamento cutaneo devo sospettare una forma monogenica di malattia e, in particolare, un difetto del complemento fino a prova contraria.

Bibliografia

1. Natoli, V., Charras, A., Smith, et al. Juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus: Recent Advances in Pathogenesis and Treatment. *Current Rheumatology Reports* vol. 27 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11926-025-01207-7> (2025).
2. Belot, A. & Cimaz, R. Monogenic Forms of Systemic Lupus Erythematosus: New Insights into SLE Pathogenesis. <http://www.ped-rheum.com/content/10/1/21> (2012).
3. Costa-Reis, P. & Sullivan, K. E. Monogenic lupus: it's all new! *Current Opinion in Immunology* vol. 49 87–95 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.10.008> (2017).
4. Volpi, S., Picco, P., Caorsi, et al. M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatric Rheumatology* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0094-4> (2016).
5. Shmizu, M., Kaneko, Shimbo, A. Anifrolumab for refractory cutaneous lupus lesions in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sage Journals* 34, 533–536 (2025).

Rosso relativo

Adelina M. Vrinceanu

Scuola di specializzazione in Pediatria, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Giunge in prima visita nell'ambulatorio di endocrinologia una lattante di 7 mesi, inviata dal Curante per gemizio ematico dal capezzolo sinistro, presente da circa 2 settimane. La secrezione ematica si manifesta sia spontaneamente che alla manovra di spremitura, non vengono riferite secrezioni sierose o galattorrea. In anamnesi viene riportato una caduta dal fasciatoio due giorni prima dell'esordio del sintomo. La restante anamnesi fisiologica e patologica è nella norma: crescita e sviluppo psicomotorio regolari, assenza di sintomi infettivi o febbre. La bambina è allattata al seno materno e ha da poco iniziato l'autosvezzamento. La madre, in buona salute (riferito solo ipotiroidismo gestazionale senza necessità di terapia), segue una dieta varia e non assume integratori o tisane contenenti potenziali fitoestrogeni.



Figura 1. Secrezione ematica dal capezzolo sinistro in lattante.

Alla vista la bambina appare florida e sorridente. Presenta uno stadio di Tanner B1: la ghiandola mammaria non è iperemica né tumefatta alla palpazione, tranne una minima granulosità sottoareolare bilaterale fisiologica. Alla manovra di spremitura fuoriescono effettivamente piccole goccioline ematiche dal capezzolo sinistro (*vedi Figura 1*), senza che la piccola mostri segni di fastidio. L'obiettività generale è negativa, inclusi i genitali esterni normoconformati per età. Le indagini infettivologiche, in particolare il tampone delle secrezioni, sono risultate negative. All'ecografia mammaria si osserva una normale rappresentazione del tessuto ghiandolare dalla forma conoide di circa un centimetro, bilaterale, priva di significativa alterazione della struttura. Gli esami ematici comprensivi dello studio dell'asse ipofisario-gonadico (LH, FSH, 17-beta estradiolo, prolattina, TSH, FT4) risultano nella norma, compatibili con uno stadio di sviluppo prepuberale.

Discussione

Il gemizio ematico dal capezzolo in età neonatale e nel lattante è un reperto raro che impone una diagnosi differenziale rigorosa tra mastite, telarca precoce isolato, traumi e la rarissima patologia neoplastica.

Nel nostro caso, si tratta di una **ectasia duttale mammaria benigna del lattante**, una condizione legata alla dilatazione dei dotti galattofori che può portare alla secrezione di materiale ematico e detriti cellulari. Spesso la componente ectasica è così microscopica da non risultare visibile all'indagine ecografica. Frequentemente i genitori attribuiscono la secrezione ematica a un trauma precedente, ma nell'ectasia duttale il gemizio è legato dall'evento traumatico. La persistenza del gemizio per due settimane senza ecchimosi o ematomi visibili all'ecografia rende il trauma un evento verosimilmente coincidente ma non causale. In diagnosi differenziale bisogna considerare anche un adenoma ipofisario secernente prolattina, un'evenienza eccezionale in questa fascia d'età, e che si manifesterebbe tipicamente con galattorrea bilaterale. Abbiamo inoltre escluso un telarca prematuro data l'assenza di un vero bottone mammario e data la normalità dei dosaggi ormonali.

L'ectasia duttale è una condizione benigna che tende alla risoluzione spontanea entro 6-9 mesi dall'esordio (e quasi sempre entro i 2 anni di vita). La letteratura concorda su un approccio *wait and see* e sulla rassicurazione dei genitori, non essendo mai stati segnalati casi di carcinoma mammario in questa fascia d'età. Non sono dunque indicati approfondimenti invasivi (come biopsie o citologia ago-aspirativa), a meno che non compaiano masse sospette, alterazioni cutanee atipiche oppure se il quadro persiste oltre l'età prevista.

Bibliografia di riferimento

- Acer T, Derbent M, Hiçsönmez A. Bloody nipple discharge as a benign, self-limiting disorder in young children: A systematic review including two related case reports. *J Pediatr Surg.* 2015 Nov;50(11):1975-82. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.049.
- Kelly VM, Arif K, Ralston S, Greger N, Scott S. Bloody nipple discharge in an infant and a proposed diagnostic approach. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):e814-6. doi: 10.1542/peds.2005-0794.
- Moon S, Lim HS, Ki SY. Ultrasound Findings of Mammary Duct Ectasia Causing Bloody Nipple Discharge in Infancy and Childhood. *J Ultrasound Med.* 2019 Oct;38(10):2793-2798.
- Pinto Dos Reis M, Bento D, Azevedo M, Luz Pereira A. Infant bloody nipple discharge: diagnostic approach in primary healthcare. *BMJ Case Rep.* 2025 Jul 8;18(7):e264455. doi: 10.1136/bcr-2024-264455.

Una complicanza rara in una malattia rara

Gianmaria Scuderi¹, Michele Melfa¹, Ciro Corrado²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Palermo

²UOC Pediatria ad indirizzo nefrologico e dialisi, ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli

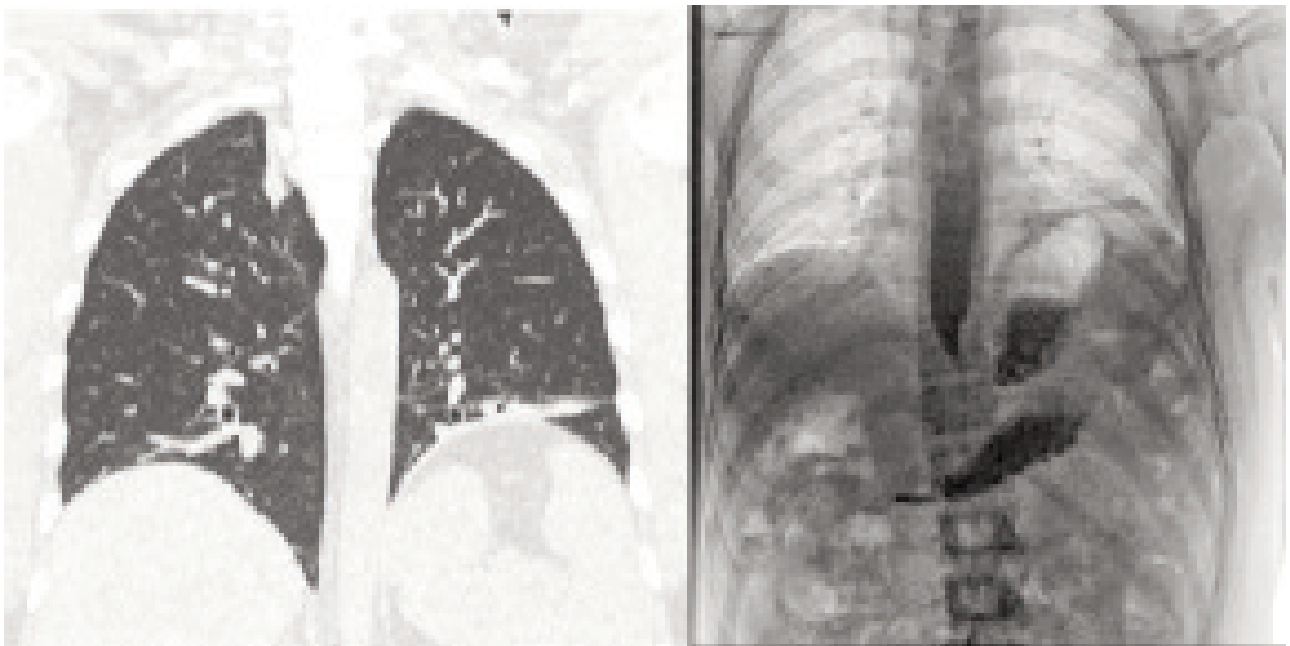
Introduzione

La cistinosi è una malattia rara da accumulo lisosomiale a trasmissione autosomica recessiva. La forma più frequente, ad esordio infantile è caratterizzata da deposito di cristalli di cistina a livello renale ed extrarenale responsabile di complicanze renali, endocrine, muscolari e neurologiche. In passato queste manifestazioni erano raramente osservate, mentre oggi emergono con maggiore frequenza grazie all'aumento della sopravvivenza.

Presentazione del caso

Giorgio giunge alla nostra osservazione per comparsa di disfagia ingravescente per i solidi da circa un mese. All'esame obiettivo si riscontra marcata ipofonesi all'emitorace sinistro, pertanto viene ricoverato per approfondimenti diagnostici. La spirometria evidenzia una sindrome restrittiva moderata. La TC torace mostra una risalita dell'emidiaframma di sinistra rispetto al controlaterale di circa 4 cm (*figura 1*), con concomitante disventilazione dei settori parenchimali omolaterali. La videofluorografia documenta un quadro suggestivo di acalasia esofagea (*vedi Figura*).

Giorgio è un ragazzo di 26 anni affetto da cistinosi nefropatica, in trattamento con Cisteamina dal primo anno di vita. L'esordio clinico, all'età di 6 mesi, è stato caratterizzato da una tubulopatia prossimale; in atto il paziente è in follow-up presso il nostro centro per malattia renale cronica al II stadio.



Conclusioni

Tali complicanze rare sono state secondarie all'accumulo di cistina a carico dei muscoli respiratori causando una disfunzione ventilatoria restrittiva, e della muscolatura esofagea, determinando dismotilità e disfagia. In letteratura tali manifestazioni sono più frequenti in caso di scarsa compliance terapeutica (nel nostro caso, il paziente è affetto da disturbo bipolare). Con l'aumento dell'aspettativa di vita, legato alle terapie attuali, queste complicanze dell'età adolescenziale-adulta vengono osservate con crescente frequenza.

Una zoppia proveniente da lontano

Katarina Zerjal

Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste

Un bambino di 9 anni accede in Pronto Soccorso per persistenza di zoppia e dolore all'anca destra dopo recente rientro dal Bangladesh. In anamnesi si riferisce episodio febbrile di circa 7 giorni associato a vomito e dolore addominale, per cui era stato ricoverato per 10 giorni. In tale occasione gli esami ematici mostravano PCR 24 mg/dl, PCT 25 ng/ml, Hb 11 g/dl, VES 36 mm/h, PLT 140.000/mmc e GB 9000/mmc con formula conservata. Emocoltura positiva per *Enterococcus faecalis*. Gli accertamenti infettivologici, autoimmunitari e strumentali risultavano negativi, inclusa ecografia addominale e cardiaca e radiografia dell'anca. Veniva avviata terapia antibiotica con teicoplanina e amikacina, seguita da amoxicillina/acido clavulanico, con risoluzione della febbre.

Al rientro in Italia il paziente permaneva apiretico ma con zoppia persistente e dolore inguinale. All'accesso in Pronto Soccorso si evidenziava dolore alla mobilizzazione dell'anca con limitazione funzionale. L'ecografia documentava versamento articolare di 8 mm. Gli esami ematici mostravano (neutrofili 230/mmc), Hb 9.6 g/dl, PLT 136.000/mmc, PCR 0.5 mg/dl, VES 110 mm/h, INR 1.24, aPTT 1.13, D-dimero 9980 ng/ml.

La RM del bacino confermava versamento articolare con piccole raccolte pararticolari e tenosinovite reattiva, senza segni di osteomielite. Nel sospetto di artrite settica veniva avviata terapia antibiotica endovenosa con ampicillina. L'artrocentesi evidenziava liquido torbido ed ematico con cellularità 3840/mmc e 65% neutrofili, con colture negative.

Durante il ricovero si osservava progressiva pancitopenia (Hb 7.7 g/dl, GB 1850/mmc, PLT 108.000/mmc), per cui veniva eseguito aspirato midollare che documentava quadro compatibile con leucemia promielocitica acuta. Lo striscio periferico mostrava 5% di blasti e l'immunofenotipo evidenziava popolazione mieloide immatura CD33++, CD13+, CD117+, CD34-, HLA-DR-. La citogenetica confermava traslocazione t(15;17) e trascritto di fusione PML-RAR α (isoforma BCR1). Veniva quindi avviata terapia secondo protocollo ICC APL-02 con acido all-trans retinoico (ATRA) e triossido di arsenico (ATO), con progressiva risoluzione del quadro articolare e normalizzazione degli indici ematologici. Il paziente è attualmente in buone condizioni generali e ha terminato il primo ciclo di consolidamento.

La leucemia promielocitica acuta rappresenta il 5–10% delle leucemie mieloidi acute pediatriche ed è caratterizzata dalla traslocazione t(15;17) con formazione del gene di fusione PML-RAR α tra il gene della leucemia promielocitaria (PML) e il gene del recettore dell'acido retinoico alfa (RAR α). Può manifestarsi con sintomi sistemici, citopenie e, più raramente, con manifestazioni osteoarticolari come l'artrite leucemica, una complicanza non comune che può precedere la diagnosi anche di mesi. La risoluzione del quadro osteoarticolare è spesso uno dei primi segni di risposta alla terapia.

Negli ultimi anni il trattamento dell'APL ha subito una rivoluzione grazie all'introduzione dell'acido all-trans retinoico (ATRA) e del triossido di arsenico (ATO), che hanno permesso l'adozione di protocolli (ICC APL 02 per l'età pediatrica) completamente privi di chemioterapia convenzionale.

Il caso è interessante per la presentazione inizialmente infettiva con batteriemia in contesto geografico a rischio, il successivo quadro osteoarticolare inizialmente interpretato come artrite settica e solo successivamente, con la comparsa di pancitopenia, riconosciuto come espressione di una leucemia promielocitica acuta. Il caso è inoltre esemplificativo dell'efficacia delle terapie target con ATRA e ATO, che hanno portato alla progressiva risoluzione delle manifestazioni articolari e alla remissione ematologica.

Bibliografia di riferimento

- Masetti R, Muratore E, Leardini D, Baccelli F, Pession A, Prete A, Locatelli F. Chemotherapy-free treatment for acute promyelocytic leukemia: the pediatric view of a revolutionary tale. *Front Oncol* 2023;13:1135350. doi: 10.3389/fonc.2023.1135350.
- Jensen ABH, Andersen HRP, Jensen ST, et al. Musculoskeletal Symptoms and Misdiagnoses in Children With Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Cohort Study. *Eur J Haematol* 2025;114(1):57-69. doi: 10.1111/ejh.14303.

Un'apparente emicrania con aura che rivela un esordio di epilessia occipitale

Margherita Di Jorgi¹, Marta Bustaffa², Carlotta Pepino², Benedetta Schiappapietra², Maria Piai³, Emanuela Piccotti²

¹DINOEMI - Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute Materno-Infantile, Università di Genova, Genova, Italia.

²UOC Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

³UOC Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

L'epilessia occipitale infantile rappresenta un gruppo di sindromi epilettiche focali idiopatiche età-dipendenti che si manifestano tipicamente nell'infanzia¹. La diagnosi differenziale include principalmente l'emicrania con aura visiva, l'emicrania acefalgica e forme sintomatiche di epilessia occipitale². In particolare, distinguere tra emicrania con aura visiva ed epilessia occipitale infantile rappresenta una sfida clinica, data l'importante sovrapposizione sintomatologica^{3,4}. Entrambe possono manifestarsi con fenomeni visivi parossistici associati a cefalea, rendendo frequente l'errore diagnostico, con conseguente ritardo terapeutico⁵. Per un corretto inquadramento risultano fondamentali un'accurata valutazione clinica e l'esecuzione di indagini neurofisiologiche, in particolare dell'elettroencefalogramma (EEG), che nell'epilessia occipitale può evidenziare punte occipitali che si attenuano con l'apertura degli occhi (fenomeno *fixation-off*)³. Il riconoscimento precoce della natura epilettica dei sintomi è cruciale, con remissione in circa due terzi dei casi entro i 16 anni, mostrando risoluzione spontanea in una minoranza dei casi e un'eccellente risposta a terapia antiepilettica nei restanti⁵.

Presentiamo il caso di una bambina di dieci anni trasferita presso il nostro istituto da un centro di II livello, dove accedeva per insorgenza acuta di cefalea pulsante seguita da instabilità posturale, nausea e un episodio di vomito. Contestualmente la paziente riferiva fenomeni visivi complessi, tra cui percezione di oggetti che si muovevano verso di lei, alterazioni della percezione dei volti, modificazioni dei colori e diplopia. Alla prima valutazione presso l'ospedale periferico la paziente risultava apiretica; esami ematochimici e TC encefalo erano nei limiti. La presenza di cefalea pulsante associata a fenomeni visivi e la progressiva regressione della sintomatologia dopo terapia antalgica rendevano inizialmente il quadro clinico suggestivo per emicrania con aura. Trasferita presso il nostro centro per ulteriori accertamenti, all'ingresso la paziente presentava buone condizioni generali e obiettività neurologica sostanzialmente nella norma e completa risoluzione dei sintomi. Nel sospetto diagnostico differenziale tra emicrania con aura ed episodio critico veniva eseguito EEG in veglia e sonno, che documentava anomalie epilettiformi a localizzazione occipitale bilaterale, più evidenti durante il sonno. Veniva posta quindi diagnosi di epilessia occipitale infantile, confermata da una RMN encefalo la cui negatività permetteva di escludere un'epilessia occipitale sintomatica. La bambina veniva dimessa con terapia anticomiziale al bisogno (midazolam oromucosale) e follow-up neuropsichiatrico.

Questo caso evidenzia come l'esordio di epilessia occipitale infantile possa mimare un quadro di emicrania con aura e sottolinea l'importanza dell'esecuzione di EEG nella diagnosi differenziale in presenza di sintomi visivi parossistici non tipici per aura emicranica associati a cefalea.

Bibliografia

1. Benign Childhood Focal Epilepsies. Guerrini R, Pellacani S. *Epilepsia*. 2012;53 Suppl 4:9-18. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03609.x.
2. Idiopathic Childhood Occipital Epilepsy of Gastaut: A Review and Differentiation From Migraine and Other Epilepsies. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N. *Journal of Child Neurology*. 2009;24(12):1536-42. doi:10.1177/0883073809332395.
3. Visual Auras in Epilepsy and Migraine - An Analysis of Clinical Characteristics. Hartl E, Gonzalez-Victores JA, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. *Headache*. 2017;57(6):908-916. doi:10.1111/head.13113.
4. The Borderland of Migraine and Epilepsy in Children. Rajapakse T, Buchhalter J. *Headache*. 2016;56(6):1071-80. doi:10.1111/head.12827.
5. Elementary Visual Hallucinations, Blindness, and Headache in Idiopathic Occipital Epilepsy: Differentiation From Migraine. Panayiotopoulos CP. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999;66(4):536-40. doi:10.1136/jnnp.66.4.536.

Un mal di testa da mandarti in confusione

Cencioni Sara¹, Marta Ferretti², Emanuela Piccotti², Margherita Mancardi³, Roberta Canicatti¹

¹DINOGLI, Università degli Studi di Genova

²Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

³Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Sofia, 11 anni, giungeva in Pronto Soccorso per comparsa di marcato disorientamento e comportamento inusuale da alcune ore, accompagnati da vomito, cefalea ed alcuni episodi di diarrea acquosa il giorno precedente. L'anamnesi personale risultava negativa per patologie di rilievo; negati traumi, assunzione di farmaci o precedenti neurologici, ad eccezione, ad un approfondimento anamnestico successivo, di un episodio in passato di cefalea associato a lieve confusione, a rapida risoluzione. Presente, inoltre, familiarità materna per emicrania. All'ingresso la paziente risultava febbricolare, con restanti parametri vitali nei limiti. Alla valutazione clinica si riscontrava stato neurologico caratterizzato da agitazione, irritabilità, rallentamento ideo-motorio con risposte verbali spesso incongrue, difficoltà nell'esecuzione di comandi semplici, movimenti afinalistici stereotipati; non rigidità nucale, dubbia lieve positività al Lasègue, dermatografismo rosso positivo. I nervi cranici risultavano indenni; ROT normo-elicitabili, deambulazione possibile, ma instabile. Prove di forza e coordinazione non eseguibili per scarsa collaborazione. Durante il monitoraggio in PS si segnalava inoltre bradipnea in sonno con pause respiratorie e desaturazione, con ripresa se stimolata, per cui non è mai stato necessario supporto respiratorio. Gli esami ematici mostravano solo lieve neutrofilia e lieve rialzo della PCR; screening tossicologico negativo. L'EEG evidenziava un pattern lento patologico ad onde delta prevalenti alternati a theta. Le diagnosi differenziali puntavano verso un evento emicranico od una sospetta encefalite.

Dopo la somministrazione di terapia sintomatica (analgesico ed anti-emetico) e a seguito di un sonno profondo durato circa due ore, si assisteva ad un netto miglioramento clinico, con completa normalizzazione del quadro neurologico. La RM encefalo eseguita successivamente documentava allo studio di perfusione una lieve riduzione del segnale ASL in sede occipito-parietale a sinistra, reperto compatibile con alterazioni emicraniche. L'emicrania confusionale acuta (ACM) è una forma rara, benigna e autolimitante di emicrania¹, più frequente in età pediatrica ed adolescenziale, che si può presentare come manifestazione d'esordio. A differenza delle forme più comuni di emicrania, in cui i disturbi neurologici si presentano con uno stato di coscienza conservato, l'ACM si caratterizza per alterazione della coscienza ad insorgenza improvvisa, confusione, disorientamento e agitazione, spesso associati o seguiti da cefalea. Gli esami laboratoristici non sono solitamente significativi^{2,3}, mentre l'EEG può mostrare rallentamento diffuso in banda delta, talora con attività delta ritmica intermittente frontale (FIRDA), in genere reversibile⁴. Non esistono criteri diagnostici specifici³ e la diagnosi è di esclusione, dopo aver valutato altre cause di confusione acuta quali patologie vascolari, encefaliti, intossicazioni o disordini metabolici.

La limitata disponibilità di dati in letteratura⁵ e l'assenza di una classificazione specifica nell' ICHD-3 contribuiscono alla limitata consapevolezza tra i clinici ed alla difficoltà diagnostica, soprattutto in assenza di anamnesi significativa, tuttavia, anche in caso di riconoscimento precoce, l'esecuzione di una neuroimmagine è mandatoria al fine di escludere patologie per le quali sia necessario un intervento in urgenza.

Bibliografia

1. Howell DM, Lamouree G. Acute Confusional Migraines: A Case Report. Clin Pract Cases Emerg Med. 2024 Aug;8(3):206-210. doi: 10.5811/cpcem.4918.
2. Farooqi AM, Padilla JM, Monteith TS. Acute Confusional Migraine: Distinct Clinical Entity or Spectrum of Migraine Biology? Brain Sci. 2018 Feb 7;8(2):29. doi: 10.3390/brainsci8020029.
3. Ferreira KDS, Velly AM. Acute Confusional Migraine: Case Reports and Discussion as a Distinct Entity. Case Rep Neurol Med. 2025 Aug 20;2025:5382669. doi: 10.1155/crm/5382669.
4. Kim DE, Shin JH, Kim YH, Eom TH et al. Source localization of intermittent rhythmic delta activity in a patient with acute confusional migraine: cross-spectral analysis using standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA). Neurol Sci. 2016 Jan;37(1):89-95. doi: 10.1007/s10072-015-2367-y.
5. Molina Gutiérrez MÁ, Ventas Maestre R, Rodríguez Sánchez C, Díaz de Terán J. Clinical characterization of pediatric acute confusional migraine: a single-center case series. Acta Neurol Belg. 2024 Oct;124(5):1605-1610. doi: 10.1007/s13760-024-02582-1.

Il mal di testa più brutto della mia vita

Laura Rivellino

Scuola di specializzazione in Pediatria, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Alle 3.00 del mattino, durante una guardia notturna, si presenta in Pronto Soccorso un ragazzo di 17 anni per "il mal di testa più brutto della sua vita". Riferisce che da circa una settimana presenta una cefalea in sede temporo-parietale bilaterale, pulsante, associata a fotofobia e fonofobia, progressivamente ingravescente e non responsiva a paracetamolo e tramadolo. Negli ultimi tre giorni il dolore interferiva con l'addormentamento; in particolare, nella notte dell'accesso, l'intensità della cefalea non gli aveva consentito di dormire. Negava febbre o altri sintomi infettivi, se non una lieve nausea. Riferiva solo qualche episodio di cefalea in passato di breve durata e non familiarità per emicrania. Il ragazzo è già conosciuto presso la nostra Gastroenterologia perché portatore di digiunostomia per una stenosi esofagea secondaria a ingestione accidentale di caustici, avvenuta l'anno precedente, per la quale esegue dilatazioni esofagee pneumatiche a cadenza settimanale. All'esame obiettivo si presenta vigile, orientato e con GCS 15, sofferente per il dolore. L'obiettività neurologica è negativa e i parametri vitali sono nella norma (FC 83, PA 117/73 mmHg). In assenza di segni neurologici focali e di febbre, si opta per terapia antalgica endovena con ketorolac che porta solo ad un parziale beneficio, con il quale il ragazzo riesce ad addormentarsi. Si decide quindi di programmare visita oculistica con *fundus oculi* per il mattino successivo. Nelle ore successive la cefalea peggiora e persiste la nausea. La valutazione oculistica, con *fundus oculi* risulta nella norma per cui con l'ipotesi di emicrania viene posizionato accesso venoso, vengono eseguiti esami ematici e viene tentata terapia con lisina acetilsalicilato 1 g ev e metoclopramide 10 mg ev ma il beneficio è solo temporaneo e parziale. Gli esami ematici risultano indifferenti con lieve rialzo della PCR (20 mg/L) e lieve linfopenia. Nel corso dell'osservazione il quadro evolve: compaiono due episodi di vomito e il GCS si riduce a 14 (O₃). Nel sospetto di una massa cerebrale, viene eseguita una TC encefalo con mezzo di contrasto che documenta una lesione espansiva nel lobo temporale sinistro (circa 3,8 cm), con *enhancement* periferico irregolare e importante edema circostante, associata a effetto massa con deviazione della linea mediana e iniziale segne di impegno uncale; è inoltre presente una seconda piccola lesione in sede capsulare sinistra. Il quadro appare suggestivo per un processo espansivo primitivo con possibile lesione satellite. Viene quindi avviata terapia antiedemigena con soluzione ipertonica (NaCl 3%) e desametasone, e disposto il trasferimento urgente presso la NCH di Udine dove viene completa la diagnostica tramite RM encefalo che riesce a caratterizzare al meglio il quadro e documenta la presenza di tre lesioni espansive che risultano compatibili con ascessi cerebrali: una maggiore in sede temporale sinistra e due minori in sede profonda e cortico-sottocorticale omolaterale. Previa esclusione di focolai cardiaci tramite ecocardio, il ragazzo viene sottoposto a intervento neurochirurgico di drenaggio della lesione principale a scopo sia diagnostico che terapeutico. Nel post-operatorio veniva avviata terapia antibiotica empirica ad ampio spettro con meropenem, trimetoprim-sulfametossazolo e voriconazolo. Gli esami culturali del materiale ascessuale isolavano batteri appartenenti al gruppo HACEK, in particolare *Aggregatibacter aphrophilus*, *Eikenella corrodens* e *Shaaliala odontolytica*, microrganismi commensali del cavo orale. Alla luce del risultato culturale, e dopo esclusione di infezioni fungine e da *Nocardia*, la terapia antibiotica veniva de-escalata a ceftriaxone, proseguita per via endovenosa per 7 settimane e programmata per una durata complessiva di circa 12 mesi, in considerazione della natura degli agenti isolati e della loro lenta crescita. A latere, vista la linfopenia persistente ed evidenziata anche nei pregressi emocromi, venivano eseguiti approfondimenti immunologici con riscontro di livelli normali di immunoglobuline e una riduzione dei linfociti T CD4+ e CD8+, ai limiti inferiori per età. Alla luce di tali reperti e dell'infezione atipica, risulta in corso analisi dell'esoma nel sospetto di una immunodeficienza.

Discussione

L'ascesso cerebrale è una condizione clinica rara con incidenza di 0.5-0.7/100.000 anno. La diagnosi è complessa in quanto la triade classica di cefalea, febbre e deficit neurologico focale è presente solo nel 13% dei bambini con ascesso cerebrale all'arrivo in Pronto Soccorso¹. Crisi epilettiche possono presentarsi fino al 25% dei casi e deficit neurologici focali o alternazioni dello stato di coscienza variano in base alla localizzazione dell'ascesso e alla sua estensione. La febbre è frequentemente assente nei bambini con ascesso cerebrale, motivo per cui non deve essere elemento discriminativo di fronte ad un sospetto diagnostico, ad eccezione dei lattanti nei quali febbre e meningismo rappresentano la forma più frequente di presentazione clinica.

I sintomi, peraltro, possono essere sfumati per giorni o settimane e diventare più evidenti solo quando l'ascesso

aumenta di dimensione così come l'edema circostante. Studi recenti riportano una mortalità del 3,4-7,1% nei bambini, con tassi più elevati nei lattanti rispetto ai bambini più grandi². I batteri raggiungono il sistema nervoso centrale attraverso due meccanismi principali: diffusione contigua (~50%) e diffusione ematogena (~33%). I fattori di rischio principali sono rappresentati da infezioni otorinolaringoiatriche (sinusiti, otiti medie, mastoiditi), meningiti (soprattutto nei lattanti), infezioni dentarie, cardiopatie congenite e trauma cranico penetrante. La letteratura documenta che il 10% dei pazienti con ascesso cerebrale ha subito una o più procedure invasive nei 6 mesi precedenti. Tra queste, l'associazione tra dilatazioni esofagee e ascessi cerebrali è rara ma riconosciuta ed è descritta in pazienti pediatrici e giovani adulti sottoposti a dilatazioni esofagee ripetute, verosimilmente per traslocazione di flora orale^{3,4}. In una case series pediatrica, due su tre pazienti con ascesso indorato dopo dilatazione per stenosi caustiche, presentavano una immunodeficienza sottostante, ipotesi considerata anche nel nostro caso⁴. La comparsa di segni di ipertensione endocranica (vomito, sonnolenza, bradicardia) rappresenta un'emergenza neurochirurgica che indica progressione verso l'erniazione cerebrale. In questi casi l'*imaging* di scelta è rappresentato dalla RMN encefalo con tecnica DWI (restrizione della diffusione) che permette di discriminare il processo flogistico da lesioni espansive primarie (sensibilità e specificità del 96%). Il *fundus oculi*, invece, nonostante l'alta specificità (~96%), ha una sensibilità molto bassa per l'ipertensione endocranica acuta (~48-60%), dunque, l'assenza di papilledema non esclude affatto la presenza di ipertensione endocranica o di lesioni espansive intracraniche, come gli ascessi cerebrali⁵.

Il nostro caso è esemplificativo per due concetti che portiamo a casa:

1. Il mal di testa "peggiore della vita" va sempre osservato e indagato
2. Mai fidarsi del *fundus oculi* (nel nostro caso negativo anche con GCS alterato e *shift* della linea mediana): non ritardare l'*imaging* nel sospetto di lesione cerebrale.

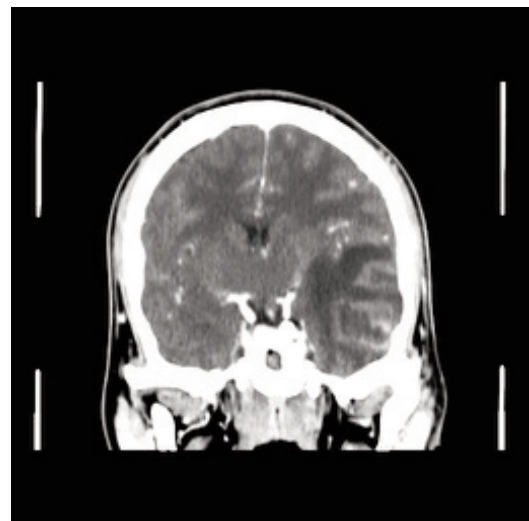
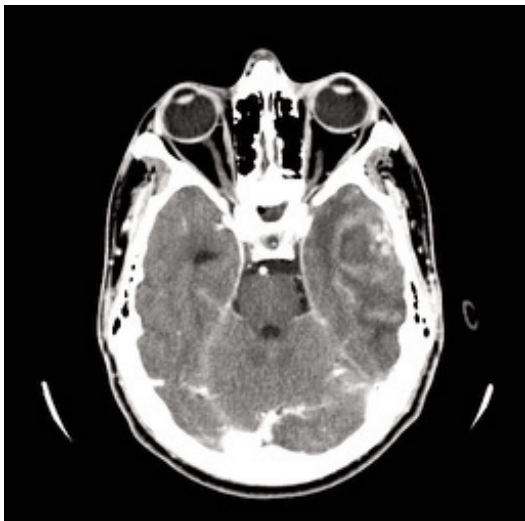


Figura. TC encefalo con mezzo di contrasto. A sinistra (assiale) e a destra (coronale).

Bibliografia

1. Felsenstein S, Williams B, Shingadia D, et al. Clinical and microbiologic features guiding treatment recommendations for brain abscesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(2):129-35. doi: 10.1097/INF.0b013e3182748d6e.
2. Venanzi MS, Piatelli G, Castagnola E, Rossi A, Pavanella M. Thirty years of paediatric brain abscess management: a single-centre retrospective analysis of evolving therapeutic strategies and outcomes. *Eur J Pediatr* 2025;184(12):744. doi: 10.1007/s00431-025-06608-5.
3. Schlitt M, Mitchem L, Zorn G, Dismukes W, Morawetz RB. Brain abscess after esophageal dilation for caustic stricture: report of three cases. *Neurosurgery* 1985;17(6):947-51. doi: 10.1227/00006123-198512000-00013.
4. Thapar VK, Rajashekaram S, Bapat RD, Kantharia CV. Brain abscess following esophageal dilatation. *Dis Esophagus* 2003;16(2):145-7. doi: 10.1046/j.1442-2050.2003.00313.x.

Amenorrea primaria in adolescenza: quando il sospetto clinico guida la diagnosi di sindrome da insensibilità completa agli androgeni

Ilaria Montafia

Università del Piemonte Orientale, AOU Maggiore della Carità, Novara

Introduzione

L'amenorrea primaria in un'adolescente con normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari rappresenta una sfida diagnostica e richiede l'esclusione di anomalie anatomiche e disordini della differenziazione sessuale. Tra queste condizioni, la sindrome da insensibilità completa agli androgeni (CAIS) è una causa rara ma clinicamente rilevante. Obiettivo di questo lavoro è descrivere un caso clinico emblematico, evidenziando gli elementi che hanno orientato il sospetto diagnostico e il percorso decisionale.

Materiali e metodi

Descriviamo il caso di una paziente di 16 anni giunta alla nostra osservazione per amenorrea primaria. Sono stati raccolti dati anamnestici, clinici, auxologici e laboratoristici. La valutazione ha incluso dosaggi ormonali (LH, FSH, testosterone, estradiolo), ecografia addominale e approfondimento genetico mediante cariotipo e analisi molecolare. L'iter diagnostico è stato progressivamente orientato dai reperti clinici verso un disordine della differenziazione sessuale.

Risultati e conclusioni

Alla prima valutazione la paziente presentava statura superiore al target genetico familiare, BMI nella norma, sviluppo mammario completo e scarsa peluria pubica e ascellare. L'anamnesi evidenziava ernia inguinale bilaterale trattata in epoca neonatale. Gli esami ormonali mostravano gonadotropine adeguate, livelli di estradiolo ridotti per età e testosterone ai limiti superiori di norma. L'ecografia addominale documentava assenza di utero, vagina a fondo cieco e due formazioni rotondeggianti intra-addominali ascrivibili a gonadi maschili. Il cariotipo ha confermato un assetto 46, XY e l'analisi molecolare ha permesso di individuare una mutazione del gene recettore per gli androgeni compatibile con diagnosi di CAIS.

Questo caso evidenzia come la combinazione di segni clinici apparentemente disgiunti - amenorrea primaria, sviluppo mammario normale, scarsa crescita pilifera e anamnesi di ernia inguinale - debba orientare precocemente verso il sospetto di CAIS, consentendo un iter diagnostico mirato ed evitando ritardi nella diagnosi. L'esperienza sottolinea inoltre il valore cruciale di un approccio multidisciplinare, non solo per l'inquadramento clinico, ma anche per la gestione degli aspetti psicologici ed etici. Lo ricorderemo come un esempio paradigmatico di quanto l'osservazione clinica attenta e il ragionamento diagnostico condiviso possano fare la differenza nella presa in carico di condizioni rare, offrendo spunti utili per migliorare la pratica clinica quotidiana.

Obesità in età pediatrica... non sempre essenziale

Ilaria Camerlo¹, Elisabetta Palumeri², Gerdi Tuli³, Daniele Tessaris⁴, Luisa De Sanctis³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università degli Studi di Torino

²Pediatra di Libera Scelta - Distretto Nord Est - ASL Città di Torino

³SSD Endocrinologia Pediatrica - Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino

⁴Pediatra di Libera Scelta - Distretto Sud Est - ASL Città di Torino; Culture della Materia in Pediatria, Università degli Studi di Torino

Anna, 5 anni, giungeva all'attenzione del Servizio di Endocrinologia Pediatrica per eccesso ponderale sin dal primo anno di vita associato a lieve ritardo delle acquisizioni motorie.

Anamnesi familiare negativa per patologie neurologiche o genetiche; padre con aritmia benigna in terapia betabloccante, nonno paterno affetto da retinite pigmentosa. Secondogenita, nata a 38+2 settimane di età gestazionale da taglio cesareo per oligoamnios, in gravidanza complicata da diabete mellito gestazionale in dietoterapia. Peso alla nascita 2580 g (SGA), circonferenza cranica 34 cm. In epoca neonatale riscontro di ipoglicemia transitoria. Suzione valida. Ecografie encefalo (neonatale e a 8 mesi) e addominale nella norma.

A 16 mesi di vita veniva effettuata valutazione neuropsichiatrica per lieve ipotonia. All'esame obiettivo macrocrania, modesta prominenza delle bozze frontali, lieve brevità delle ossa metacarpali. Si evidenziava immaturità neuromotoria in quadro di lassità legamentosa con ipotono prevalente assiale, con avvio di un percorso di psicomotricità. Veniva inoltre effettuata una consulenza genetica, che non poneva inizialmente indicazione ad approfondimenti molecolari. Nel tempo persistevano impaccio motorio e difficoltà esecutive su base disprassica con ripercussioni sulle autonomie, in presenza di profilo comunicativo-relazionale adeguato. All'età di quasi 4 anni, per eccesso ponderale ingravescente, su indicazione della Curante venivano eseguiti esami ematici che documentavano iperTSHemia lieve (TSH 5–5,3 mUI/ml) con fT4 ai limiti inferiori e autoimmunità tiroidea negativa. Assetto glicidico nella norma, assenza di insulino-resistenza, lieve ipercolesterolemia isolata (colesterolo totale 174 mg/dl), metabolismo calcio-fosforo e PTH nei limiti.

La bambina veniva quindi inviata presso l'ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, dove veniva avviato un percorso di educazione nutrizionale in quadro di iperfagia con selettività alimentare. Per la persistenza dell'obesità con prevalente accumulo adiposo troncolare (peso 25,3 kg >97° centile, altezza 103,9 cm 25°-50° centile all'età di 4 anni e 8 mesi) nonostante l'aderenza all'approccio nutrizionale, il lieve ritardo delle acquisizioni motorie e la brachimetaropia, associati all'iperTSHemia in assenza di autoimmunità, veniva posto sospetto di pseudoipoparatiroidismo. Dopo rivalutazione neuropsichiatrica e genetica, si procedeva a indagine molecolare con studio della metilazione sul gene GNAS e analisi NGS mirata ai geni coinvolti nel metabolismo paratiroideo, con l'identificazione di una variante patogenetica c.773G>A (p.Arg258Gln) nell'esone 10 del gene GNAS, compatibile con diagnosi di pseudoipoparatiroidismo tipo 1A (iPPSD1).

Discussione

Il caso sottolinea come, nella valutazione del sovrappeso e dell'obesità in età pediatrica, sia fondamentale un approccio diagnostico volto ad indagare possibili cause *non essenziali*. Le cause ambientali hanno sicuramente un ruolo centrale nel determinismo dei casi primitivi; tuttavia in circa il 19% dei casi l'obesità può essere secondaria ad altre patologie come quelle genetiche o endocrine, ad esempio le patologie correlate a GNAS.

Nello pseudoipoparatiroidismo tipo 1A l'obesità può essere ad insorgenza precoce, spesso associata a comportamento iperfagico. Frequente è il riscontro di iperTSHemia con fT4 normale o ai limiti inferiori per resistenza al TSH, talora già identificata allo screening neonatale. Il ritardo cognitivo-motorio è di diverso grado, mentre la brachimetaropia, segno maggiormente specifico, si evidenzia solitamente a partire dai 5 anni. La resistenza al PTH, quella più associata alla condizione, può comparire in modo progressivo nel tempo e quindi, in presenza di fenotipo suggestivo, è importante sospettarla anche in assenza iniziale di alterazioni del metabolismo calcio-fosforo. Nei soggetti affetti è indicato un follow-up multidisciplinare con monitoraggio semestrale di calcio, fosforo, PTH, TSH, fT4 e IGF-1, oltre a sorveglianza auxologica, puberale, neuropsichiatrica e nutrizionale.

In un paziente con obesità ad esordio precoce, non responsiva all'approccio nutrizionale, l'attento esame obiettivo associato al follow-up nel tempo rimane quindi fondamentale nell'orientare il sospetto diagnostico ed arrivare alla diagnosi di patologie rare, anche prima della comparsa delle classiche alterazioni biochimiche.

Bibliografia di riferimento

- Kleinendorst L, Abawi O, van der Voorn B, et al. Identifying underlying medical causes of pediatric obesity: results of a systematic diagnostic approach in a pediatric obesity center. *PLoS One* 2020;15(5):e0232429. doi: 10.1371/journal.pone.0232429.
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):709-57. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
- Martos-Moreno GA, Lecumberri B, Pérez de Nanclares G, et al. Clinical and genetic characterization of patients with pseudohypoparathyroidism and related disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(6):828-38. doi: 10.1111/cen.13584.
- Elli FM, de Sanctis L, Ceoloni B, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia and pseudo-pseudohypoparathyroidism: the growing spectrum of GNAS inactivating mutations. *Hum Mutat* 2013;34(3):411-16. doi: 10.1002/humu.22234.
- Long XD, Xiong J, Mo ZH, et al. Identification of a novel GNAS mutation in a case of pseudohypoparathyroidism type 1A with normocalcemia. *BMC Med Genet* 2018;19(1):132. doi: 10.1186/s12881-018-0635-5.

Dolce come lo zucchero, amaro come la bile

Nicola Magno

Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste

Giada è un'adolescente di 13 anni fino ad allora in ottima salute. Si presenta in Pronto Soccorso nel dicembre 2025 manifestando una sintomatologia gastrointestinale caratterizzata da diarrea profusa e vomito da circa tre settimane, culminata con la comparsa di ittero sclerale. Fin dai primi accertamenti ematici è emerso un quadro critico di epatite acuta a fenotipo colestatico, con un marcato rialzo delle transaminasi (oltre 1000 U/L) e una significativa compromissione della funzione sintetica del fegato, testimoniata da un allungamento dei tempi di coagulazione e bassi livelli di antitrombina III. Escluse le principali eziologie virali (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV) e tossiche, l'attenzione si è rivolta verso l'ipotesi autoimmune, avvalorata dal riscontro di ipergammaglobulinemia, ipocomplementemia (79 mg/dL) e dalla positività degli anticorpi anti-muscolo liscio (ASMA) ad alto titolo (1:640) e degli anti-LC1. È stata dunque eseguita una agobiopsia epatica che ha confermato la diagnosi di epatite autoimmune (AIH) con aspetti di overlap colangitico. La paziente è stata quindi posta in terapia steroidea endovenosa, mostrando una rapida e favorevole risposta clinica e biochimica. Tuttavia, il percorso clinico ha presentato una complicità inaspettata durante il follow-up di fine dicembre: nonostante il miglioramento del quadro epatico, Giada ha iniziato a riferire i sintomi classici di poliuria e polidipsia, accompagnati da un calo ponderale paradossale a fronte di un aumento dell'appetito. Un riscontro di iperglicemia severa (531 mg/dL), sebbene senza chetoacidosi, ha portato alla diagnosi di Diabete Mellito di Tipo 1, confermata dalla presenza di autoanticorpi specifici (anti-IA2, anti-ZnT8 e anti-GAD65; negativi gli IAA). La gestione terapeutica è diventata quindi multidisciplinare: al trattamento per l'epatite (Azatioprina e Acido Ursodesossilico, con progressivo scalaggio del cortisone) è stata affiancata una terapia insulinica tramite microinfusore e sensore glicemico. L'evoluzione più sorprendente si è verificata nella primavera del 2026: parallelamente alla stabilizzazione dell'infiammazione epatica e dunque allo scalo del cortisone a un dosaggio di 5 mg a giorni alterni, il fabbisogno insulinico di Giada è crollato drasticamente fino alla completa sospensione dell'insulina agli inizi di aprile, decisa in seguito a frequenti episodi di ipoglicemia, nonostante il fabbisogno giornaliero fosse ridotto al minimo. Attualmente la paziente mantiene un controllo glicemico ottimale (HbA1c 5%) senza terapia esogena, in un quadro di *luna di miele* verosimilmente favorita dalla concomitante terapia immunosoppressiva sistemica.

Questo caso mi ha insegnato:

- Vigilanza sull'autoimmunità multipla. Il caso evidenzia come le patologie autoimmuni tendano a presentarsi in *cluster*. In un paziente con epatite autoimmune, l'insorgenza di sintomi metabolici non deve essere sottovalutata o attribuita esclusivamente alla terapia steroidea.
- Mascheramento dei sintomi. L'uso del cortisone può slantizzare e/o complicare la lettura dei segni del diabete; è fondamentale monitorare la glicemia non solo come parametro di tolleranza al farmaco, ma come screening per un'insorgenza autoimmune *de novo*.
- Ruolo della tecnologia. L'integrazione immediata di sistemi di monitoraggio continuo e microinfusori è stata determinante per gestire in sicurezza l'estrema variabilità del fabbisogno insulinico durante lo scalaggio dei farmaci e l'ingresso nella fase di remissione.
- Occhio all'iperglicemia iatrogena. Il rialzo della glicemia (anche > 200 mg/dL) all'avvio della terapia steroidea, senza precedenti riscontri di iperglicemia, deve essere visto come un segnale d'allarme per condurre a eseguire ulteriori accertamenti.

Bibliografia di riferimento

- Takai S, Inoue J, Kogure T, Kakazu E et al. Acute-onset Autoimmune Hepatitis in a Young Woman with Type 1 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2018 Jun 1;57(11):1591-1596. doi: 10.2169/internalmedicine.9728-17.
- Foster TP, Bruggeman BS, Haller MJ. Emerging Immunotherapies for Disease Modification of Type 1 Diabetes. *Drugs.* 2025 Apr;85(4):457-473. doi: 10.1007/s40265-025-02150-8.
- Flatley S, Dixon S, Pilsworth E, Dube A et al. Diabetes Mellitus in Patients With Autoimmune Hepatitis: Frequency, Risk Factors and Effect on Outcome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025 Aug;62(3):319-329. doi: 10.1111/apt.70188.
- Keskin M, Savaş-Erdeve Ş, Özbay-Hoşnut F, Kurnaz E et al. The first childhood case with coexisting Hashimoto thyroiditis, vitiligo and autoimmune hepatitis. *Turk J Pediatr.* 2016;58(4):432-435. doi: 10.24953/turkjped.2016.04.016.
- Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226.

Epatite sclerosante autoimmune: un overlap non poco frequente

Giulia Borini¹, Cristina Chiadò², Antonio Pizzol², Michele Pinon², Pier Luigi Calvo²

¹Department of Public Health and Pediatric Sciences, University of Torino, Torino, Italy

²Pediatric Gastroenterology Unit, Regina Margherita Children's Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin, Italy

Valentina, 11 anni, 40 Kg, si reca presso PS di centro di primo livello per comparsa da tre giorni di ittero sclerale associato ad urine ipercromiche in assenza di febbre, disuria o dolore addominale; l'alvo è regolare con feci normocromiche e riferisce prurito agli arti superiori e inferiori. Anamnesi patologica remota e familiare risultano non dirimenti. In anamnesi patologica prossima un episodio influenzale circa 2 settimane prima con febbre trattata con ibuprofene 200 mg x2 vv/die x 3 giorni; riferito episodio di dubbio ittero circa 3-4 mesi prima regredito spontaneamente.

All'EO presenta ittero cutaneo e sclerale, addome trattabile con fegato palpabile a 1 cm dell'arco a margini arrotondati e milza non palpabile; agli ematochimici riscontro di iperbilirubinemia diretta (bilirubina totale 6.87 mg/dL, bilirubina diretta 6.14 mg/dL, bilirubina indiretta 0.73 mg/dL), ipertransaminasemia (AST 1083.1 U/L, ALT 608.6 U/L) e aumento delle GGT (62 U/L) con sintesi epatica conservata (PT INR 1.25, APTT 1.2) e presenza di urobilinogeno e bilirubina nelle urine con indici di infiammazione negativi. Una prima ecografia addome veniva refertata di norma. Valentina veniva ricoverata per eseguire ulteriori accertamenti: screening infettivologico completo negativo, cupruria nelle 24h, alfa1AT e ceruloplasmina, negativi, ANA screening negativo e positività per antiTTG IgA > 10 ULN in due determinazioni + EMA positivi, veniva posta diagnosi di malattia celiachia.

Per persistenza di iperbilirubinemia a prevalenza diretta e aumento degli acidi biliari veniva trasferita presso il nostro servizio di Gastroenterologia Pediatrica.

Nel workup diagnostico si ripeteva ecografia addome con riscontro di fegato ad ecostruttura disomogenea e margini bozzuti, colecisti lievemente dismorfica; a completamento si eseguiva elastografia mediante fibroscan con riscontro di fibrosi significativa (Fibrosi: 29,9 Kpa IQR: 7%);

Nella diagnosi differenziale fra epatite autoimmune (AIH) e colangite sclerosante primitiva (CSP) venivano eseguiti ulteriori indagini con riscontro di ipergammaglobulinemia marcata (29.6%), positività borderline per f-actina all'immunoblotting (ASMA neg). Ad integrazione strumentale si eseguiva colangio-RM con riscontro di fegato a margini bozzuti e segnale diffusamente disomogeneo, irregolarità delle vie biliari di sinistra, caratterizzata da brevi tratti di calibro ridotto alternati a tratti lievemente ectasici, prevalentemente in periferia. In sospetto di epatite autoimmune con caratteristiche di colangite sclerosante primitiva (AIH/PSC variant) veniva sottoposta a EGDS e colonscopia per escludere IBD associate (risultate negative) e biopsia epatica in narcoosi con riscontro di *quadro microscopico compatibile con epatite autoimmune in sindrome da overlap con colangite sclerosante autoimmune*. Si somministrava terapia con boli di metilprednisolone 1.5 mg/kg per due giorni con successivo *shift* a prednisone 50 mg/die con rapido miglioramento degli indici di citolisi e dei valori di bilirubina; In aggiunta si prescriveva terapia con acido ursodesossilico 600 mg x2 vv/die e in settimana giornata di terapia steroidea si associava azatioprina da titolare in base alla risposta clinica.

La colangite sclerosante autoimmune (ASC) o AIH/PSC *variant* rappresenta una forma di *overlap* tra colangite sclerosante primitiva (PSC) ed epatite autoimmune (AIH), particolarmente rilevante in età pediatrica. Costituisce fino al 10-20% dei casi di colangite sclerosante nei bambini. Può insorgere a qualsiasi età pediatrica, inclusa la prima infanzia e raramente anche in epoca neonatale, con un picco di incidenza in età scolare-adolescenziale. L'esordio clinico è spesso subdolo e caratterizzato da segni di citolisi (ipertransaminasemia) colestasi con aumento di GGT ed ittero variabile e frequente associazione con malattie infiammatorie croniche intestinali; sono riportati casi di epatite acuta o cronica con autoanticorpi positivi (ANA, SMA, pANCA). La diagnosi si basa sull'integrazione di dati biochimici, immunologici, istologici e radiologici: la colangio-RM (MRCP) consente di evidenziare le tipiche alterazioni multifocali delle vie biliari (stenosi e dilatazioni segmentarie) e di porre diagnosi di colangite sclerosante dei grandi dotti. Tuttavia, la diagnosi di ASC richiede anche la dimostrazione di caratteristiche di epatite autoimmune alla biopsia epatica (infiltrato infiammatorio con epatite d'interfaccia), talvolta associato a caratteristiche istologiche di colangite sclerosante dei piccoli dotti. Pertanto, l'approccio diagnostico è necessariamente combinato. Dal punto di vista terapeutico, a differenza della forma *classica* di PSC, l'ASC beneficia di un approccio immunosoppressivo (corticosteroidi ± aza-

tioprina) associato spesso ad acido ursodesossicolico per la componente colestatica. Rispetto alla PSC isolata, la prognosi può essere inizialmente più favorevole grazie alla trattabilità immunologica, ma rimane il rischio di progressione a lungo termine con evoluzione a cirrosi nel 20-40% dei casi a 15-20 anni dalla diagnosi e necessità di trapianto epatico in circa il 10-20% dei pazienti che ricevono diagnosi in età pediatrica.

Take home messages

Nel bambino con ittero e ipertransaminasemia è fondamentale innanzitutto escludere una insufficienza epatica acuta (ALF), valutando precocemente bilirubina e indici di sintesi epatica (INR). L'ittero colestatico in età pediatrica richiede sempre un approfondimento eziologico sistematico: pur in assenza di positività ai pannelli di autoimmunità principali, è importante tenere in considerazione la possibilità di epatite autoimmune sieronegativa (soprattutto se presenti altri fattori di rischio come sesso femminile o comorbidità per patologie autoimmuni, nel nostro caso la celiachia): oltre alla sierologia è inoltre essenziale richiedere anche lo studio con immunoblotting. Nel bambino le forme di overlap (AIH/PSC variant) sono frequenti (fino al 20% delle colangiti) e richiedono un approccio integrato clinico, immunologico, radiologico e istologico; il riconoscimento precoce consente l'avvio tempestivo di terapia immunosoppressiva.

Bibliografia di riferimento

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2025 Aug;83(2):453-501. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.017.
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, Gupte G, Hierro L, Indolfi G, Jahnel J, Smets F, Verkade HJ, Hadžić N. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Feb;66(2):345-360. doi: 10.1097/MPG.0000000000001801.

Anemia, anemia... e il fegato fa la spia!

Giuliana Portale¹, Claudia Ciletta¹, Maria Cristina Gauci¹, Alessandra Di Nora², Daniela Cuzzubo³, Maria Licciardello³, Andrea Di Cataldo³, Giovanna Russo⁴

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Catania

²UO Pediatria, Ospedale Lentini, ASP Siracusa

³UOC Oncoematologia Pediatrica Policlinico G. Rodolico, Università di Catania

⁴UOC Oncoematologia Pediatrica Policlinico G. Rodolico, Università di Catania

Conosciamo Alessandro, 6 mesi, dopo un accesso in Pronto Soccorso Pediatrico per pallore marcato e riduzione dell'appetito, preceduto da febbre circa 3 giorni addietro. All'anamnesi familiare: gentilizio positivo per patologie autoimmuni. A prima vista il piccolo appare molto pallido e con un lieve colorito itterico (maggiormente evidente alle sclere). All'ascoltazione cardiaca presenza di soffio sistolico; obiettività polmonare e addominale nella norma, in particolare milza e fegato non palpabili. Vengono prontamente effettuati esami laboratoristici in urgenza che delineano un quadro di anemia severa (emoglobina 3,8 g/dl con conta reticolocitaria assoluta aumentata), associata a leucopenia e indici di emolisi positivi (bilirubina totale e indiretta aumentate, LDH elevato e aptoglobina indosabile). Il test di Coombs diretto risulta positivo sia per IgG che per il complemento; test di Coombs indiretto anch'esso positivo. Il quadro di anemia emolitica autoimmune è chiaro. Si avvia quindi terapia corticosteroidica ad alte dosi con metilprednisolone, associata a trasfusione di emazie concentrate. La risposta iniziale sembra rassicurante: l'emoglobina risale fino a valori di 8,2 g/dl e il bambino appare clinicamente più stabile, tanto da consentirne il trasferimento presso la nostra Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica per il proseguimento dell'iter diagnostico-terapeutico.

Nei giorni successivi, tuttavia, il quadro torna a complicarsi. Nonostante la prosecuzione della terapia steroidea, si osserva una nuova riduzione dei valori di emoglobina che rende necessaria una seconda trasfusione. Si decide quindi di introdurre immunoglobuline per via endovenosa a dosaggio immunomodulante. Anche questo tentativo, però, non consente un controllo adeguato dell'emolisi.

A questo punto ci troviamo di fronte a una scelta non semplice. Data la severità del quadro ci si orienta verso l'introduzione di terapia immunomodulante con sirolimus per via orale in uso off-label per patologia, preferendolo al rituximab (prima linea terapeutica) vista l'età del piccolo e la maggiore maneggevolezza. Nei primi giorni di trattamento si osserva un incremento dei valori di emoglobina, che si manterranno stabili anche ai controlli successivi, con sostanziale risoluzione dell'anemia; tuttavia, emerge un nuovo elemento critico: gli esami di laboratorio documentano una marcata ipertransaminasemia (GPT fino a 1387 U/L), assente fino a quel momento. Vengono quindi eseguite indagini laboratoristiche aggiuntive, complete di pannello infettivologico e autoanticorpi (organo e non organo specifici) il cui esito, che perverrà in seguito, risulterà negativo ed ecografia addome con evidenza di fegato lievemente debordante. Contestualmente veniva sospeso sirolimus, nel sospetto di una epatotossicità farmacologica, tuttavia senza una rapida normalizzazione degli indici di citolisi. Il nuovo scenario diagnostico ci pone di fronte al forte sospetto di un coinvolgimento epatico di natura immunomediata di tipo gigantocellulare, la cui presentazione è spesso associata al quadro di anemia emolitica autoimmune. Il bambino viene pertanto trasferito presso centro specialistico (Istituto ISMETT di Palermo), ove verrà eseguita biopsia epatica che confermerà il sospetto di epatite autoimmune gigantocellulare.

Viene avviata, in accordo alle linee guida, una terapia rescue con rituximab al dosaggio di 375 mg/m², somministrato una volta a settimana per quattro settimane. Vista la severità dell'epatite gigantocellulare, insieme ai colleghi di Palermo, si è deciso di proseguire con tre ulteriori somministrazioni, andando oltre gli schemi convenzionali. Il bambino ha mostrato una risposta clinica progressiva, con una graduale riduzione e successiva normalizzazione degli indici di citolisi epatica, fino a raggiungere un buon controllo dell'epatopatia.

Questo caso ci permette di sottolineare come in caso di autoimmunità negativa, non bisogna abbandonare l'idea di una ipotesi immunomediata: l'epatite gigantocellulare, infatti, si associa tipicamente ad assenza di autoanticorpi. Inoltre, in un bambino di età inferiore ai 12 mesi, con anemia severa e difficilmente trattabile, non ci dimentichiamo di indagare il fegato!

Bibliografia di riferimento

- Bernard O, Hadchouel M, Scotto J, et al. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr* 1981;99:704-11.
- Dimitri, Aidana Madiyeva, Diana Talipova and Balzhan Umirbekova. Infantile giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *World Journal of Hepatology* 13 (2021): 411 - 420.
- Nastasio S, Matarazzo L, Sciveres M, Maggiore G. Giant cell hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia: an update. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021;6:25.

Dose giusta, paziente sbagliata

Giada Caiffa, Carolina Carraro

Scuola di specializzazione in Pediatria, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Una bambina di 7 anni viene inviata al nostro centro per ulteriori accertamenti a seguito di una recente diagnosi di vasculite da IgA recidivante.

Storia precedente

La bambina è stata ricoverata in un'altra struttura tre mesi prima dell'arrivo presso il nostro reparto per la comparsa di porpora palpabile agli arti inferiori, artrite bilaterale delle caviglie e dolore addominale. L'ecografia addominale ha evidenziato un'invaginazione ileo-cecale transitoria, risoltasi spontaneamente. È stata avviata la terapia corticosteroidea endovenosa ad alte dosi (metilprednisolone 2 mg/kg), successivamente proseguita per os.

Dopo pochi giorni, si è verificato un secondo episodio di invaginazione intestinale, anch'esso risolto spontaneamente, con conseguente ripresa della terapia corticosteroidea endovenosa, seguita da un regime orale a scalare.

Due giorni dopo, la paziente è stata ricoverata per riacutizzazione delle manifestazioni cutanee vasculitiche associate a mialgie agli arti inferiori. In tale contesto, si è eseguita una biopsia cutanea, con reperti istologici compatibili con porpora di Schönlein-Henoch (HSP).

In seguito a un terzo episodio di invaginazione intestinale, è stato avviato il trattamento con boli di metilprednisolone endovena ad alte dosi (30 mg/kg/die per 3 giorni), mantenuto successivamente a 2 mg/kg/die e poi convertito a prednisone orale con progressiva riduzione del dosaggio.

Dopo tre settimane, durante la riduzione del corticosteroide orale, si è verificata una nuova recidiva clinica caratterizzata da dolore addominale, pertanto, si è reintrodotta il metilprednisolone endovena, a cui si è aggiunta la terapia immunomodulante con micofenolato mofetile (MMF) (500 mg ogni 12 ore). Nonostante ciò, la paziente ha presentato altri due episodi ravvicinati di invaginazione intestinale, entrambi risolti spontaneamente. Nelle settimane successive, la bambina ha sviluppato un marcato aspetto cushingoide e una progressiva e severa debolezza muscolare, associata a precoce affaticabilità, per cui è stata inviata al nostro centro per una valutazione multidisciplinare. All'ingresso, l'esame obiettivo evidenzia facies lunare, obesità troncolare, ipotrofia della muscolatura degli arti inferiori e ipertensione arteriosa (valori superiori al 99° percentile per età e sesso). Inoltre, si rileva una riduzione bilaterale dei riflessi achillei, un segno di Gowers francamente positivo e ipostenia, segni suggestivi di una neuropatia periferica lieve associata a miopatia.

Sulla base del quadro clinico e della storia di uso prolungato di prednisone, viene ipotizzata una ipersensibilità ai corticosteroidi. Si esegue pertanto un'analisi farmacogenetica che evidenzia un fenotipo di metabolizzatore intermedio per CYP3A4 (CYP3A4*1/22) e di metabolizzatore lento per CYP3A5 (CYP3A5/*3). Questo profilo potrebbe contribuire a una ridotta clearance dei corticosteroidi e a una maggiore esposizione sistemica, favorendo lo sviluppo di miopatia da steroidi e ipercortisolismo iatrogeno.

Considerata la recidiva dei sintomi durante la riduzione del corticosteroide, si decide di associare lo scalo del prednisone ad una terapia con immunoglobuline endovena (IVIG) (1 g/kg in 24 ore), somministrate mensilmente per sei mesi. Già dopo un mese dall'inizio della riduzione dello steroide si osserva un netto miglioramento del trofismo e della forza muscolare, con completa risoluzione dell'affaticabilità e progressiva normalizzazione del quadro clinico generale. Inoltre, dopo l'introduzione della terapia con IVIG, non si verificano ulteriori recidive di HSP. Alla luce della stabilità clinica mantenuta, il MMF viene progressivamente ridotto fino alla sospensione. All'ultimo follow-up, la paziente presenta un eccellente stato clinico senza ulteriori recidive.

Questo caso evidenzia la variabilità interindividuale nella tolleranza e tossicità dei glucocorticoidi nei pazienti pediatrici, anche quando vengono utilizzati schemi terapeutici standard. Nonostante dosaggi rientranti nei range comunemente accettati per la vasculite da IgA, la paziente ha sviluppato effetti avversi rilevanti, suggerendo una particolare suscettibilità alla tossicità dei glucocorticoidi.

I glucocorticoidi sono metabolizzati principalmente a livello epatico dagli enzimi del citocromo P450, in particolare CYP3A4 e CYP3A5, responsabili della maggior parte del metabolismo ossidativo¹. Nel nostro caso, il test farmacogenetico ha evidenziato un fenotipo di metabolizzatore intermedio per CYP3A4 e lento per CYP3A5. Sebbene le varianti a ridotta funzione di CYP3A5 siano molto frequenti nella popolazione europea, la concomitante ridotta attività di entrambi gli isoenzimi CYP3A può avere rilevanza clinica.

Negli ultimi anni, i ricercatori hanno studiato le variazioni genetiche individuali in grado di predire la predisposizione di un soggetto agli effetti metabolici avversi dei glucocorticoidi².

Dopo la somministrazione, i farmaci vanno incontro a processi di assorbimento, distribuzione, interazione con il bersaglio, metabolismo ed eliminazione. La variabilità genetica può influenzare ciascuna di queste fasi, determinando differenze clinicamente rilevanti in termini di efficacia e tossicità³.

Per questo motivo, sebbene le linee guida attuali non raccomandino uno screening farmacogenetico di routine per i glucocorticoidi, un'analisi mirata delle vie metaboliche e di trasporto può risultare utile in casi selezionati caratterizzati da tossicità severa, refrattarietà terapeutica o recidive multiple.

Bibliografia

1. Schiffer L, Barnard L, Baranowski ES, et al. Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;194:105439. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105439.
2. Hu W, Jiang C, Kim M, et al. Individual-specific functional epigenomics reveals genetic determinants of adverse metabolic effects of glucocorticoids. *Cell Metab.* 2021;33(8):1592-1609.e7. doi:10.1016/j.cmet.2021.06.004.
3. Schijvens AM, ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2019;34(3):389-403. doi:10.1007/s00467-018-3929-z.

Bibliografia di riferimento

- Hu W, Jiang C, Kim M, et al. Individual-specific functional epigenomics reveals genetic determinants of adverse metabolic effects of glucocorticoids. *Cell Metab.* 2021;33(8):1592-1609.e7. doi:10.1016/j.cmet.2021.06.004.
- Schiffer L, Barnard L, Baranowski ES, et al. Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;194:105439. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105439.
- Schijvens AM, ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2019;34(3):389-403. doi:10.1007/s00467-018-3929-z.

Quando la malattia lascia il segno: una rara sequela della porpora di Schönlein-Henoch

Livia Caponera¹, Silvia Marino², Simona Sorbello¹, Federico Motta², Patrizia Barone³, Simona Domenica Marino², Milena La Spina²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Catania

²UOC Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico, AOUP G. Rodolico - San Marco, P.O. San Marco, Catania

³UOSD Pediatria Reumatologica, AOUP G. Rodolico - San Marco, P.O. G. Rodolico, Catania

Caso clinico

Luca è un adolescente di 15 anni al quale è stata posta diagnosi di Porpora di Schönlein-Henoch con interessamento addominale che ha richiesto terapia steroidea con successiva risoluzione del quadro clinico. A distanza di circa 2 mesi Luca giunge alla nostra osservazione su consiglio dei colleghi dell'ambulatorio di reumatologia, per recrudescenza della sintomatologia articolare associata alla porpora. All'ingresso in reparto presentava rare petecchie sul dorso del piede sinistro, sede di dolore e segni di flogosi (*tumor, dolor e functio laesa*). Il ragazzo riferiva inoltre dolore alla flessione delle ginocchia bilateralmente, all'extrarotazione delle anche, alla digitopressione in regione sacrale e a livello delle creste iliache. La deambulazione risultava difficoltosa, possibile solo con appoggio. All'esame obiettivo neurologico il tono, la forza muscolare e la sensibilità risultavano conservati; i riflessi osteotendinei erano normoelicitabili e i parametri vitali nei limiti della norma.

Nel sospetto di recidiva della malattia venivano pertanto eseguiti esami ematochimici di controllo, comprensivi di emocromo, funzionalità epatica e renale, VES, esame delle urine, esame delle feci per ricerca di sangue occulto, immunoglobuline sieriche e autoanticorpi, risultati tutti nei limiti della norma. Analogamente risultavano nella norma lo studio sierologico per i principali patogeni di pertinenza pediatrica (EBV, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*), l'assetto coagulativo e gli indici di danno/stress muscolare (CPK). Anche la valutazione cardiologica, con elettrocardiogramma ed ecocardiogramma, non evidenziava alterazioni patologiche. Durante la degenza Luca ha sviluppato inoltre algie a livello del testicolo sinistro con edema ed iperemia del distretto, motivo per cui si decideva di riprendere terapia steroidea.

Tuttavia, nel corso dei giorni, il sintomo che ha maggiormente stressato il ragazzo e catturato la nostra attenzione è stato l'intenso dolore, superiore a 5/10 della scala VAS, associato a variazione del colorito cutaneo della caviglia e del piede sinistro, a carattere alternante, di natura da determinare. L'ecografia articolare non evidenziava segni di flogosi articolare, la radiografia del distretto non mostrava alterazioni strutturali delle componenti scheletriche esaminate.

Persistendo tale sintomatologia dolorosa, con incapacità a deambulare e prolungamento della degenza ospedaliera, si procedeva con esecuzione di RM degli arti inferiori che documentava, a livello della caviglia interessata, la presenza di *minima quota di versamento articolare in corrispondenza dei recessi profondi del seno del tarso e dell'articolazione tibio-tarsica a livello dei recessi posteriori, associata a focale area di edema osseo della spongiosa subcondrale del versante anteriore dell'osso navicolare sinistro*. Nulla di così eclatante che potesse giustificare un dolore così intenso! Per tale motivo il paziente veniva sottoposto anche ad ecocolordoppler arterioso e venoso degli arti inferiori, senza evidenza di segni di insufficienza circolatoria né patologia tromboflebitica, e a videocapillaroscopia che mostrava un quadro di alterazioni aspecifiche del microcircolo, caratterizzato da distrofie capillari diffuse, con densità capillare e flusso nei limiti della norma. Sempre più convinti, a questo punto, dell'origine neuropatica del dolore, possibile seppur rara, sequela della porpora di Schönlein-Henoch¹, veniva richiesta elettromiografia associata allo studio delle velocità di conduzione nervosa, anch'esse esitate nella norma. A completamento diagnostico, previa valutazione fisiatica, si formula diagnosi di algodistrofia².

Discussione

La porpora di Schönlein-Henoch, configurandosi come una vasculite dei piccoli vasi, può determinare un interessamento secondario delle strutture nervose adiacenti. Il processo infiammatorio vascolare, attraverso meccanismi di compromissione del microcircolo, può indurre fenomeni ischemici a carico dei nervi periferici, con conseguente comparsa di alterazioni neurologiche periferiche e sintomatologia dolorosa persistente³. In questo contesto patogenetico, l'insorgenza di un quadro algodistrofico può rappresentare una possibile espressione clinica del danno neurovascolare secondario alla malattia di base.

Conclusioni

Il caso presentato riveste particolare interesse didattico e scientifico, contribuendo ad arricchire la letteratura con un'ulteriore segnalazione di algodistrofia associata a porpora di Schönlein-Henoch. Esso sottolinea l'importanza di una attenta e sistematica valutazione del dolore, non solo in termini di intensità ma anche di caratteristiche qualitative e di evoluzione nel tempo, quale elemento guida fondamentale nel percorso diagnostico.

In questo contesto, la diagnosi di algodistrofia, rara e in larga parte di esclusione, ha richiesto un significativo impegno clinico e il ricorso a numerosi accertamenti strumentali e laboratoristici, talora indispensabili per escludere condizioni alternative e giungere a un corretto inquadramento. Il reperto di edema osseo alla RM, pur non essendo specifico, risulta compatibile con un quadro di algodistrofia e, nel contesto clinico caratterizzato da dolore intenso e sproporzionato rispetto ai reperti obiettivi, ha contribuito a orientare il sospetto diagnostico.

Questo caso evidenzia come, nella pratica clinica, la persistenza di una sintomatologia dolorosa sproporzionata rispetto ai reperti obiettivi debba orientare verso diagnosi meno comuni, evitando ritardi diagnostici e consentendo una più tempestiva presa in carico del paziente.

Bibliografia

1. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* (Baltimore). 1999 Nov;78(6):395-409. doi: 10.1097/00005792-199911000-00005.
2. Bulun A, Topaloglu R, Duzova A, Saatci I, Besbas N, Bakkaloglu A. Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2001 Dec;16(12):1139-41. doi: 10.1007/s004670100048.
3. Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G, Bugelli G, Celli F, Cazzella N, Guido G. Algodystrophy: complex regional pain syndrome and incomplete forms. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016 Jan-Apr;13(1):11-4. doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.1.011..

Fin dalla nascita, ma non senza rischi: emangioma cervicale nel lattante

Valentina Maria Berto¹, Silvia Marino², Alessia Migliore¹, Maria Cristina Gauci¹, Vito Miraglia³, Milena La Spina²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Catania

²UOC Pediatria e Pronto Soccorso, AOUP "G. Rodolico-San Marco", PO "San Marco", Catania

³UOC Ematologia e Oncologia Pediatrica, AOU "G. Rodolico-San Marco"

Giunge alla nostra osservazione una lattante di un mese e mezzo per il riscontro occasionale di tachidispnea, durante una visita di controllo dal pediatra curante, in paziente con neoformazione di verosimile natura vascolare in sede laterocervicale. All'esame obiettivo si conferma la tachipnea con rientramenti sottocostali e la neoformazione laterocervicale sinistra, con cute sovrastante di colorito violacea con presenza di alcune croste superficiali, margini irregolari, di consistenza molle, diametro 5 × 3 cm (Figura 1). Il restante esame obiettivo e i parametri vitali risultano nella norma. Dall'anamnesi emerge che sin dalla nascita, nella stessa sede, era presente una piccola macula simil-ecchimotica di circa 2 × 2 cm.

Nel sospetto di una possibile compressione ab estrinseco delle vie aeree vengono eseguite radiografia del torace e valutazione otorinolaringoiatrica con rinosfibrolaringoscopia, entrambe negative. Considerata la sede della lesione, la verosimile componente vascolare e la possibile associazione con quadri sindromici, si procede ad un approfondimento con angio-RM del collo e dell'encefalo. L'esame conferma la presenza di emangioma che interessa i piani superficiali e profondi del collo, con effetto massa e dislocazione dello sternocleidomastoideo, dei principali vasi del collo, della laringe e della trachea, senza segni di infiltrazione né di ostruzione delle vie aeree. L'encefalo risulta nella norma. Gli accertamenti eseguiti per escludere anomalie associate (ECG, ecocardiografia, visita oculistica ed ecografia addominale) risultano nella norma. Alla luce del quadro clinico-radiologico previa rivalutazione multidisciplinare, viene prontamente avviata terapia con propranololo orale, inizialmente alla dose di 0,5 mg/kg/die con incremento progressivo fino a 2 mg/kg/die. Durante il follow-up si osserva una progressiva riduzione delle dimensioni della lesione vascolare (Figura 2) e la regressione della tachidispnea.



Figura 1. Lesione vascolare pre trattamento.



Figura 2. Lesione vascolare dopo 30 giorni di trattamento con propranololo.

Discussione

L'emangioma infantile è il tumore vascolare benigno più frequente nell'infanzia, con un'incidenza stimata intorno al 4%. La patogenesi non è completamente chiarita; tra i meccanismi ipotizzati vi sono l'ipossia tissutale, l'attivazione del sistema renina-angiotensina e il ruolo di fattori pro-angiogenetici, tra cui il fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A). Le lesioni compaiono generalmente nelle prime settimane di vita e possono essere precedute da segni cutanei precursori, quali aree ipocromiche, teleangectasie o macule eritematose o bluastre¹. Il tronco rappresenta la sede più frequentemente coinvolta, seguito dal distretto testa-collo. L'evoluzione naturale prevede una fase proliferativa precoce, seguita da una fase di crescita più lenta fino al primo anno e da una successiva fase di involuzione, che può protrarsi per diversi anni, talvolta con esiti cutanei residui fino al 69% dei pazienti². La presenza di emangiomi localizzati al volto o al collo richiede particolare attenzione sia per le possibili complicanze funzionali sia per la possibile associazione con quadri sindromici, come la sindrome PHACES (malformazioni della fossa cranica posteriore, emangioma, anomalie arteriose, cardiache,

oculari e difetti sternali). Analogamente, la presenza di emangiomi in sede lombosacrale o perineale può far sospettare la sindrome LUMBAR (emangioma lombosacrale o della parte inferiore del corpo associato a lipomi o altre anomalie cutanee, anomalie urogenitali, mielopatia, deformità ossee, anomalie anorettali e arteriose, anomalie renali). Tra le principali complicanze si annoverano ulcerazione, sanguinamento, alterazioni cutanee residue, ipotiroidismo e fenomeni di compressione con possibili ripercussioni su vista, udito, deglutizione e respirazione^{1,2,3}.

La diagnosi è prevalentemente clinica; tuttavia, in presenza di lesioni in sedi critiche o nel sospetto di anomalie associate possono essere necessari approfondimenti con valutazioni specialistiche e indagini di *imaging*. Il propranololo rappresenta attualmente la terapia di prima scelta ed è generalmente iniziato a basse dosi con incremento progressivo fino a 2 mg/kg/die. Nei casi di risposta insufficiente possono essere considerate altre opzioni terapeutiche, tra cui l'impiego di altri beta-bloccanti, la terapia corticosteroidica sistemica, la terapia topica con timololo o cortisonici, la laserterapia o il trattamento chirurgico⁴.

Conclusione

Sebbene gli emangiomi infantili abbiano generalmente un decorso benigno, la localizzazione nel distretto cervico-facciale può determinare rilevanti ripercussioni funzionali. Sebbene la lesione fosse presente fin dalla nascita e inizialmente di piccole dimensioni, ciò non ha escluso una successiva fase proliferativa con coinvolgimento profondo e comparsa di sintomi respiratori. Questo sottolinea l'importanza di un più stretto follow-up clinico e di eventuale imaging anticipato delle lesioni cervico-facciali anche quando inizialmente poco suggestive di complicanze, al fine di definire, in un contesto multidisciplinare, il timing terapeutico più appropriato.

Bibliografia

1. Hasbani DJ, Hamie L. Infantile Hemangiomas. *Dermatol Clin* 2022;40(4):383-392. doi: 10.1016/j.det.2022.06.004.
2. Rodríguez Bandera AL, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol* 2021;85(6):1379-1392. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.019.
3. Mariani LG, Ferreira LM, Rovaris DL, Bonamigo RR, Kiszewski AE. Infantile hemangiomas: risk factors for complications, recurrence and unaesthetic sequelae. *An Bras Dermatol* 2022;97(1):37-44. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.009.
4. Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera AL, Wong LF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J Am Acad Dermatol* 2021;85(6):1395-1404. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.020.

Epilessia e movimenti oculari anomali: quando lo zucchero diventa il problema

Adalgisa Fastuca¹, Barbara Parma², Alice Baronti¹, Gaia Colnaghi², Valeria Morbito³, Silvia Salvatore^{1,4}, Angelo Selicorni^{2,5}

¹Università degli studi dell'Insubria, Varese-Como

²UOC di Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

³UOC Neuropsichiatria Infantile, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

⁴UOC di Pediatria, ASST Sette-Laghi, Ospedale Del Ponte, Varese

⁵Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile – UOC Pediatria, Ospedale Sant'Anna, Como

Conosciamo la piccola A. a 7 settimane di vita in seguito ad accesso in Pronto Soccorso (PS): la mamma riferiva di aver notato da circa 24 ore il ripetersi di episodi caratterizzati da cianosi periorale e fissità dello sguardo, di breve durata, 3 in totale, tutti a risoluzione rapida e spontanea, senza apparente correlazione al pasto ed in assoluto benessere. L'anamnesi familiare e perinatale non evidenziavano problematiche di rilievo: A. nasceva a termine di gravidanza da parto eutocico, con un buon adattamento alla vita extrauterina e peso adeguato. Dopo la dimissione l'allattamento al seno esclusivo era proseguito regolarmente così come l'accrescimento ponderale. All'arrivo in PS la paziente si presentava in buone condizioni generali con parametri vitali (PV) adeguati, apiretica.

In attesa di valutazione clinica, durante l'osservazione, si verificava un nuovo episodio: cianosi periorale, fissità dello sguardo, pugni chiusi e arti flessi, durata di qualche secondo e risoluzione dopo stimolazione. SpO₂ 98% e frequenza cardiaca (FC) 170 bpm. Seguiva fase di iporeattività senza sguardo fisso, ma con movimenti oculari afinalistici, successivo pianto e ripresa di normale motricità spontanea. La restante obiettività generale risultava nei limiti di norma con parametri auxologici adeguati.

Gli accertamenti iniziali evidenziavano acidosi mista all'emogas, lieve ipertransaminasemia con indici di flogosi negativi, video-EEG sostanzialmente nella norma e sviluppo neuromotorio globalmente adeguato. A. veniva quindi ricoverata in reparto di Pediatria: gli screening ecografici escludevano cardiopatie congenite e anomalie cerebrali. Nel sospetto di BRUE veniva eseguito polisonnogramma, che documentava numerosi episodi di apnea, prevalentemente ostruttiva, con sporadiche desaturazioni <90%. In considerazione della stabilità clinica e dell'assenza di nuovi eventi significativi, la paziente veniva dimessa con indicazione a follow-up pediatrico, neuropsichiatrico e cardiomonitor domiciliare.

Dopo poche settimane, ad ormai 2 mesi di vita, A. riaccedeva in PS per nuovi episodi caratterizzati da cianosi periorale, perdita di contatto e ipertono, alcuni dei quali erano seguiti da clonie dell'arto superiore destro e della palpebra destra. Venivano inoltre descritti movimenti oculari multidirezionali associati a movimenti del capo tipo saccadi coniugate.

L'EEG urgente in questo caso evidenziava crisi focali a origine temporale destra, clinicamente caratterizzate da deviazione del capo a destra, ammiccamento dell'occhio destro e ipertono dell'arto superiore destro in estensione con flessione controlaterale. Veniva quindi somministrato bolo di fenobarbitale e, nel sospetto di epilessia familiare benigna neonatale-infantile (SeLFIE), avviata terapia di mantenimento con carbamazepina, con apparente beneficio. Per il buon andamento clinico la paziente veniva dimessa con indicazione a proseguire la terapia e il follow-up specialistico.

Dopo soli due giorni, tuttavia, A. si ripresentava in PS per ripresa della sintomatologia. Il video-EEG mostrava incremento delle anomalie epilettiche, spesso organizzate in sequenze, con ricomparsa di crisi elettroclinica focale, associata a desaturazione e fase postcritica.

Si introduceva a questo punto terapia con levetiracetam e si eseguiva approfondimento neuroradiologico con RM encefalo, che evidenziava assottigliamento del corpo calloso, iperintensità T2 della sostanza bianca anteriore e ampliamento degli spazi subaracnoidei anteriori.

Nel sospetto di epilessia su base genetica, data la scarsa risposta delle crisi alla terapia farmacologica, si procedeva quindi ad esecuzione di genoma in trio in urgenza, che identificava una mutazione de novo nel gene SLC2A1 (c.16A>T), compatibile con sindrome da deficit di GLUT-1. A conferma diagnostica, si eseguiva puntura lombare che documentava ipoglicorachia: glucosio nel liquido cerebrospinale (CSF) pari a 27 mg/dL, con glicemia plasmatica 112 mg/dL e rapporto CSF/plasma pari a 0,24.

Alla luce di tale esito veniva iniziata tempestivamente dieta chetogenica (KDT) con incremento progressivo del rapporto tra formula chetogenica e latte materno fino a raggiungere un rapporto target di 2:1, associato a monitoraggio seriato della chetonemia e dei livelli di glucosio ematico. Dall'avvio della dieta non ulteriori crisi, contestualmente intrapreso scalo delle terapie farmacologiche antiepilettiche senza nuovi eventi.

Discussione

La sindrome da *deficit* di GLUT-1 è una condizione genetica rara, descritta per la prima volta da De Vivo et al.¹, in pazienti con un quadro clinico caratterizzato da microcefalia, encefalopatia epilettica a esordio infantile associata a ritardo dello sviluppo, disturbi del movimento e spasticità.

Si tratta di una patologia a impatto neurometabolico: il trasportatore GLUT-1 svolge infatti un ruolo cruciale nel permettere il passaggio del glucosio attraverso la barriera emato-encefalica². Mutazioni patogenetiche a carico del gene SLC2A1 (OMIM#138140), generalmente *de novo*, con trasmissione autosomica dominante, determinano una carenza di tale proteina con conseguente ridotta disponibilità energetica per il corretto funzionamento cerebrale².

Sebbene la diagnosi genetica rivesta un ruolo fondamentale, la conferma diagnostica si basa sulla dimostrazione di ipoglicorachia mediante puntura lombare, definita da un livello di glucosio nel CSF a digiuno inferiore a 2,2 mmol/L (40 mg/dL) oppure da un rapporto glucosio CSF/plasma a digiuno inferiore al 45%³.

La presentazione clinica è eterogenea, ad esordio generalmente tra 1 e 4 mesi: comprende manifestazioni comuni quali microcefalia ed epilessia con semeiologia molto variabile, presente in circa il 90% dei casi e spesso farmacoresistente³. Nei primi mesi di vita sono frequentemente osservabili movimenti oculari parossistici multidirezionali associati a movimenti del capo (saccadi occhio-testa coniugate), che compaiono prima dei 6 mesi in una larga percentuale di pazienti⁴. Le registrazioni EEG intercritiche risultano spesso nella norma o solo con sfumate ed aspecifiche alterazioni, rendendo la diagnosi particolarmente insidiosa³.

La diagnosi precoce è fondamentale per l'avvio tempestivo della terapia, rappresentata dalla dieta chetogenica. Questo regime alimentare mima il profilo metabolico del digiuno, riducendo la disponibilità di glucosio e inducendo l'organismo a utilizzare i lipidi, sottoforma di corpi chetonici, come principale substrato alternativo per il sistema nervoso⁵. La dieta chetogenica può modificare significativamente la storia naturale della malattia e dovrebbe essere iniziata il più precocemente possibile, idealmente mantenuta a lungo termine, almeno fino all'adolescenza⁵.

Conclusioni

La diagnosi precoce della sindrome da *deficit* di GLUT-1 ha un impatto determinante sull'outcome neuroevolutivo, in quanto consente l'avvio tempestivo di una terapia dietetica mirata ed efficace, tuttavia il riconoscimento clinico può risultare complesso. In questo contesto, un approccio multidisciplinare che coinvolga pediatra, neuropsichiatra infantile, dietista e genetista è essenziale per garantire una diagnosi precoce e una gestione ottimale della patologia.

Messaggi chiave

1. Considerare il *deficit* di GLUT-1 di fronte a epilessie a esordio precoce con semeiologia minima o atipica.
2. Valorizzare la presenza di movimenti oculari parossistici come possibile segno precoce.
3. Non escludere la diagnosi in presenza di EEG intercritico normale o poco significativo.
4. Avviare tempestivamente la dieta chetogenica, che può modificare in modo sostanziale la storia naturale della malattia.

Bibliografia

1. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;325:703-9. doi: 10.1056/NEJM199109053251006.
2. Pascual JM, Wang D, Lecumberri B. GLUT1 deficiency and other glucose transporter diseases. *Eur J Endocrinol* 2004;150:627-33. doi: 10.1530/eje.0.1500627.
3. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome – 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:707-16. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00707.x.
4. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ. Cerebrospinal fluid analysis and diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Neurology* 2010;75:130-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e621c8.
5. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE. Optimal clinical management of children receiving ketogenic diet therapy: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50:304-17. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x.

Caccia all'allergene nascosto

Chiara Demontis¹, Federica Maggi², Laura De Hoffer³, Francesca⁴, Maria Chiara Laguardia⁵

^{1,2}Medico in formazione specialistica in pediatria presso Università degli studi di Genova,

^{3,4,5}Pediatria Gaslini diffuso, La Spezia

Si presenta il caso di Tommaso 10 anni, condotto mediante ambulanza presso il Pronto Soccorso Pediatrico dell'Ospedale Gaslini di La Spezia per comparsa di diarrea, vomito, eritema cutaneo diffuso e episodio sincopale pochi minuti dopo aver cenato al ristorante cinese.

All'arrivo in PS il paziente si presentava soporoso, con *Glasgow Coma Scale* pari a 8, risvegliabile allo stimolo doloroso. La saturazione dell'ossigeno in aria ambiente era ridotta a 87% e concomitava all'auscultazione una riduzione diffusa della trasmissione del respiro. Era inoltre presente ipotensione (PA 80/50 mmHg) e tachicardia (130 bpm).

Nel sospetto di un quadro di *shock* anafilattico veniva somministrata una prima dose di adrenalina intramuscolo. Secondariamente veniva impostata ossigenoterapia ad alti flussi in maschera di Venturi (max 8 L/min) e somministrati per via endovenosa: tre boli di metilprednisolone, riempimento con soluzione fisiologica e clorfenamina. Per scarso miglioramento clinico, dopo 10 minuti veniva iniettata una seconda dose di adrenalina intramuscolo. Dopo circa 20 minuti si osservava ripresa della PA, miglioramento della spO₂, miglioramento del GCS fino a risveglio del paziente e progressiva risoluzione del *rash* cutaneo. Agli esami ematici risultava un valore di triptasi sierica spiccatamente aumentata, pari a 66 mcg/L.

Alla prima valutazione allergologica post-dimissione, una settimana dopo l'evento acuto, si indagavano quindi gli alimenti consumati durante la cena, in condivisione con gli altri membri della famiglia. Tommaso aveva già assunto in precedenza tutte le categorie alimentari senza presentare reazioni avverse.

Il paziente non presentava febbre il giorno dell'accaduto, né aveva assunto FANS o altri farmaci; non aveva effettuato esercizio fisico nelle ore precedenti l'episodio né erano riferite punture d'insetto o di zecca. Sulla base dell'anamnesi raccolta è stata effettuata una ricerca degli allergeni potenzialmente responsabili dell'anafilassi, mediante analisi delle IgE totali, specifiche e la diagnostica molecolare. È stata inoltre dosata la triptasi sierica basale da porre in comparazione con quella rilevata in fase acuta, risultata nella norma. Le IgE totali risultano aumentate mentre negative risultano le IgE specifiche per i principali gruppi alimentari indagati, ovvero frutta a guscio, arachidi, soia, sesamo, crostacei. Il dosaggio di IgE specifiche verso componenti molecolari multipli su microarray mediante test ISAC è risultato completamente negativo. Tommaso presenta inoltre negatività per IgE dirette contro componenti molecolari inalanti specie-specifiche e per le cross reattive.

In considerazione dei risultati non concludenti è stato allora performato un test cutaneo (*prick by prick*) con alcuni alimenti freschi. In particolare sono stati indagati gli alimenti non testabili a livello ematico, ma sospetti perché alimenti *particolari* assunti in occasione della cena tra cui cavolo cinese, fungo, tartufo, bambù, alloro, anice stellato e zenzero; sono stati testati inoltre gambero e il branzino, di cui Tommaso riferiva una assunzione precedente sporadica benché sempre tollerata.

Il *prick by prick* ha dato esito positivo per il gambero crudo, con dimensioni del pomfo paragonabili a quello di controllo dell'istamina. Il paziente è stato quindi dimesso con l'indicazione di escludere con la massima attenzione i crostacei dalla dieta.

Commento

La presentazione clinica del caso descritto può essere inquadrata come anafilassi¹.

In merito agli accertamenti eseguiti, si può in primo luogo osservare che lo spiccato aumento del valore di triptasi in fase acuta, consensuale al quadro di anafilassi, non trova conferma nel valore basale. Si può quindi escludere un disturbo dei mastociti o una alfa-triptasiemia ereditaria.

Secondariamente si osserva un incremento delle IgE totali, in assenza di IgE specifiche per gli alimenti e loro frazioni indagati a seguito di una attenta lettura degli ingredienti. Risultano inoltre negative le IgE specifiche per inalanti, escludendo quindi la possibilità di reazioni crociate. Dato l'esito negativo delle analisi fino a questo punto effettuate, si è proceduto per prima cosa alla diagnosi differenziale escludendo alcune entità cliniche quali una anafilassi da somministrazione, il quadro di sindrome sgombroide, la sindrome da glutammato monosodico.

La diagnosi più immediata è sembrata quella della anafilassi idiopatica, propriamente una diagnosi di esclusione. Prima di giungere a tale conclusione, tuttavia, sono stati presi in considerazione attentamente i cosiddetti *allergeni occulti*, in particolare, dato il contesto, quelli alimentari. Queste sostanze, naturali o sintetiche, non

sono ingredienti alimentari tipicamente nutritivi e raramente vengono consumati da soli.

L'anafilassi può verificarsi con un alimento composito che può contenere differenti proteine allergeniche presenti in piccole quantità, non sempre indicate in etichetta. Tali sostanze possono provocare reazioni gravi a cibi apparentemente non correlati, che potrebbero poi portare a una diagnosi di anafilassi idiopatica².

Diversi studi in letteratura mettono in luce la rilevanza clinica di molecole minori, in gran parte ancora non disponibili per il test *in vitro* ma particolarmente diffuse nella popolazione³.

Il caso presentato rientra verosimilmente nella casistica suddetta. Il *prick by prick* positivo, associato alla negatività degli allergeni disponibili per il gambero, guida verso il sospetto di sensibilizzazione a proteine minori e mette in luce la grande varietà di molecole allergizzanti nei crostacei e i complessi profili di reattività individuali.

Questo caso conferma l'importanza del test *in vivo* per orientare la diagnosi laddove l'analisi *in vitro* non arriva, consentendo il riconoscimento dell'agente causale e di evitare l'etichetta di anafilassi idiopatica.

Bibliografia

1. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-377. doi: 10.1111/all.15032.
2. Melethil S, Yousef E. Rare causes of pediatric anaphylaxis due to obscure allergens. *Front Allergy*. 2024 Aug 26;5:1456100. doi: 10.3389/falgy.2024.1456100. PMID: 39252753.
3. Giannetti A, Pession A, Bettini I, Ricci G, Gianni G, Caffarelli C. IgE Mediated Shellfish Allergy in Children-A Review. *Nutrients*. 2023 Jul 12;15(14):3112. doi: 10.3390/nu15143112..

Bibliografia di riferimento

- Giannetti A, Pession A, Bettini I, Ricci G, Gianni G, Caffarelli C. IgE Mediated Shellfish Allergy in Children-A Review. *Nutrients*. 2023 Jul 12;15(14):3112. doi: 10.3390/nu15143112..
- Melethil S, Yousef E. Rare causes of pediatric anaphylaxis due to obscure allergens. *Front Allergy*. 2024 Aug 26;5:1456100. doi: 10.3389/falgy.2024.1456100.

Quando il prurito non va in vacanza: un caso di orticaria cronica spontanea

Martina Failla^{1,2}, Veronica Iascone^{1,2}, Lorenzo Mambelli¹, Federico Marchetti^{1,3}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Caso Clinico

Miriam è una bambina di 3 anni e 9 mesi che giunge alla nostra osservazione per la comparsa, da diversi mesi, di pomfi pruriginosi migranti, a distribuzione variabile su tronco e arti, con peggioramento nelle ore serali e notturne. I pomfi hanno una durata inferiore alle 24 ore e non lasciano esiti residui. Un primo episodio si era verificato all'età di 8 mesi, durante un soggiorno al mare, con comparsa improvvisa di lesioni orticarioidi diffuse regredite dopo somministrazione di antistaminico. All'età di 2 anni si era presentato un nuovo episodio analogo, della durata di circa un mese, con successiva risoluzione spontanea. Nel corso dei mesi successivi si osservavano diverse riacutizzazioni, recentemente con andamento pressoché quotidiano. Non sono mai stati presenti febbre, artralgie/dolori muscolari, dolori addominali, sintomi respiratori o episodi di angioedema. Non vi è correlazione temporale con alimenti o farmaci, né peggioramento con esposizione a freddo, caldo o pressione. In anamnesi personale non dermatite atopica né allergia nota; il padre presenta allergia a inalanti e ad alcuni alimenti. Non vi è familiarità per orticaria cronica o malattie autoimmuni.

La bambina è stata trattata inizialmente con cetirizina a dosaggio non massimale, senza beneficio significativo. Anche il tentativo con desloratadina ha solamente dato un beneficio parziale e transitorio dei sintomi. In un'occasione è stato effettuato un breve ciclo di corticosteroidi sistemici per via orale, senza alcun miglioramento. A fronte della persistenza delle lesioni orticarioidi, si è tentato un raddoppio della dose di cetirizina che la piccola ha assunto per due settimane prima di arrivare nel nostro pronto soccorso, con scarso miglioramento. All'esame obiettivo la bambina è in buone condizioni generali. Si osservano pomfi orticarioidi evanescenti alla digitopressione, senza impronta vasculitica, senza residui purpurici o discromici (*vedi Figure*).

Non dermografismo significativo. Assenti linfadenomegalie ed epatosplenomegalia. Gli esami eseguiti – emocromo, PCR, VES, complemento, ANA, funzionalità tiroidea (e anticorpi antitiroidei), anticorpi anti-transglutaminasi – risultano nella norma, mentre le IgE erano aumentate (285 U/mL). L'assenza di incremento degli indici di flogosi e di alterazioni del complemento consente di escludere forme vasculitiche o auto infiammatorie. Il quadro clinico della bambina soddisfa i criteri di orticaria cronica spontanea¹. Si è quindi proceduto a ottimizzazione terapeutica con incremento della cetirizina fino a 0,25 mg/kg tre volte al giorno, con netto miglioramento del prurito e significativa riduzione della frequenza dei pomfi, anche se al momento della dimissione non era ancora stata ottenuta una completa remissione.



Discussione

L'orticaria cronica spontanea (OCS) nel bambino è una diagnosi clinica. È definita dalla presenza circa quotidiana di pomfi evanescenti, migranti, associati o meno ad angioedema, per una durata superiore a sei settimane. Il meccanismo fisiopatologico comune è un'attivazione anomala di mastociti e basofili, con successivo rilascio di mediatori pro-infiammatori responsabili della formazione dei pomfi. Nello specifico la forma più frequente è quella auto-allergica, ovvero mediata da autoanticorpi di tipo IgE. L'identificazione di questo sottotipo presuppone una rapida ed efficace risposta all'Omalizumab. Esiste poi la forma autoimmune, circa il 10% dei casi, mediata da autoanticorpi della classe IgG che si legano al recettore per le IgE o direttamente alle IgE presenti sui mastociti o sui basofili. In questo sottotipo l'orticaria spesso è più severa, ha una durata più lunga, è più alta l'associazione con malattie autoimmuni come celiachia e tiroidite ed è presente un livello basso di IgE totali, con una risposta meno efficace all'Omalizumab e migliore a farmaci quali la ciclosporina¹.

Nella valutazione dei bambini con sospetta OCS gli approfondimenti diagnostici dipendono dall'anamnesi, l'esame obiettivo e la durata delle singole lesioni (pomfi). L'assenza di sintomi sistemici orienta verso una forma benigna e autolimitante². Va sempre indagata anche la presenza di angioedema ricorrente e isolato, in questo caso andranno dosati i livelli e funzione di C4 e C1-INH; va considerata la possibilità di eseguire esami ematici per escludere la presenza di malattie autoimmuni, in particolare celiachia, tireopatie ed autoinfiammatorie (PCR, VES, emocromo). È raccomandato inoltre monitorare nel tempo questi pazienti perché può comparire ipotiroidismo e positività degli anticorpi anti-tiroide a distanza. In caso di sospetta malattia genetica andranno eseguite le analisi per le sindromi ereditarie autoinfiammatorie (criopirinopatie)².

Le raccomandazioni più recenti indicano come trattamento di prima linea gli antistaminici di seconda generazione (aH1-2g), con possibilità di incremento posologico nei casi non controllati (1-3). Gli aH1-2g autorizzati in età pediatrica includono desloratadina (>1 anno), cetirizina, levocetirizina, loratadina e rupatadina (>2 anni), bilastina (>6 anni), ebastina e fexofenadina (>12 anni). La terapia deve essere somministrata per 1-2 settimane e rivalutata periodicamente. In caso di mancata risposta, negli adolescenti (>12 anni) è accettato l'incremento del dosaggio fino a quattro volte la dose standard. Nei pazienti non responsivi agli aH1-2g, la seconda linea terapeutica è rappresentata dall'Omalizumab in aggiunta all'antistaminico^{1,4}. Tale anticorpo monoclonale anti-IgE ha dimostrato efficacia e sicurezza negli adolescenti (>12 anni) e negli adulti con OCS refrattaria; pertanto, in Italia ne è autorizzato l'impiego nel paziente in età adolescenziale con OCS non responsiva a terapia antistaminica a dosaggio massimale per età². Da una revisione della letteratura i tassi di risposta complessivi per Omalizumab appaiono dell'88% e appare significativa la riduzione media dell'*Urticaria Activity Score*^{5,6}, con buona tolleranza e beneficio per lunga durata anche nei bambini <12 anni^{5,7}. Nei casi refrattari, la ciclosporina rappresenta una terza linea terapeutica, sebbene il suo impiego sia limitato dai potenziali effetti collaterali⁵. Recentemente dalla FDA è stato autorizzato negli adulti l'impiego del Remibrutinib (un JAK inibitore) nei casi non responsivi a dosi alte di antistaminici e all'Omalizumab⁴. I corticosteroidi sistemici possono essere utilizzati esclusivamente per brevi cicli (3-7 giorni) nelle riacutizzazioni^{2,3}.

In conclusione, l'iter diagnostico nell'orticaria cronica pediatrica deve essere mirato e personalizzato, garantendo screening per celiachia e malattie tiroidee e monitoraggio nel tempo. La OCS compromette significativamente la qualità della vita dei bambini, con opzioni terapeutiche che hanno come prima scelta gli antistaminici ad alte dosi. Le ricerche future dovrebbero orientarsi verso l'individuazione di biomarcatori utili a prevedere la risposta ai trattamenti, così da supportare in modo più efficace le decisioni cliniche e perfezionare le strategie terapeutiche.

Bibliografia

- Colussi L, Malni I, Badina L, Berti I. Orticaria cronica spontanea. *Medico e Bambino* 2024; 43(10):629-634.
- Mastorilli C, Cardinale F, Paravati F, et al. Orticaria cronica in età pediatrica. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 2022;36(1):I-XVI.
- Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 2019;45:101.
- Zuberbier T, Abdul Hameed Ansari Z, Abdul Latiff AH, The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. *Allergy*. 2026 Feb 6. doi: 10.1111/all.70210.
- Alomari O, Ozceker D, Edib Mokresh M, et al. Omalizumab in pediatric chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol* 2025; 36(6):e70132. doi: 10.1111/pai.70132.
- Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, Stern S. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:170-174. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.005.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:101-109. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.013.

Il jet lag dell'anafilassi

Anna Sonego

Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste

Caso Clinico

Leone, 8 anni, accedeva presso il pronto soccorso pediatrico di un ospedale di secondo livello per un quadro di orticaria, cefalea e ipotensione insorte improvvisamente durante la notte.

Leone è un bambino di base sano, non presenta allergie e la sua anamnesi patologica remota risulta essere muta ad eccezione della persistenza del forame ovale pervio.

Nel corso della notte, a circa quattro ore dall'addormentamento, Leone si svegliava lamentando una sensazione diffusa di calore a livello cutaneo, in seguito a un iniziale riaddormentamento, nelle prime ore del mattino, il bambino sviluppava un rash orticarioide, pruriginoso, associato ad offuscamento della vista, cefalea con sensazione di instabilità e dolore addominale, motivo per cui la madre decideva di condurlo in ospedale.

All'arrivo in pronto soccorso, il bambino appariva pallido e presentava un rash orticarioide diffuso; si riscontravano inoltre ipotensione arteriosa (83/48 mmHg) e bradicardia (61 bpm), mentre i restanti parametri vitali risultavano nei limiti di norma.

Dall'anamnesi raccolta emergeva che il bambino non aveva assunto alimenti inusuali, né farmaci. La sera precedente aveva consumato regolarmente un pasto a base di carne rossa.

Il paziente veniva pertanto trattato con boli di soluzione fisiologica, associati a corticosteroidi e antistaminici per via endovenosa. Si osservava un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche e dei parametri vitali, sebbene con iniziale persistenza dell'ipotensione e lenta risoluzione delle manifestazioni cutanee.

Gli esami ematochimici risultavano nei limiti di norma, con indici di flogosi negativi; si evidenziava unicamente un incremento dei livelli sierici di triptasi, compatibile con un evento anafilattico.

Il giorno successivo, nonostante le buone condizioni generali, il bambino veniva mantenuto in osservazione. Nel pomeriggio, circa tre ore dopo il pasto, sviluppava nuovamente un rash pruriginoso, regredito dopo somministrazione di cetirizina. A pranzo aveva consumato della carne bovina.

Alla luce della recidiva sintomatologica, un approfondimento anamnestico evidenziava che la famiglia risiede in un'area collinare boschiva, ad alta densità di zecche e che i fratelli avevano in precedenza contratto un'infezione da *Borrelia burgdorferi*. Leone trascorre usualmente i pomeriggi giocando nel bosco.

Considerato il contesto epidemiologico e la letteratura disponibile relativa alle reazioni allergiche ritardate, veniva posto il sospetto diagnostico di sindrome da α -gal.

Si procedeva pertanto al dosaggio delle IgE specifiche per α -gal, che risultavano elevate (1,39 kU/L; valori normali <0,15 kU/L). Tale riscontro, in associazione all'aumento della triptasi sierica, consentiva di confermare la diagnosi di anafilassi indotta da α -gal.

Discussione

L'allergia all' α -gal è una rara reazione di ipersensibilità IgE-mediata nei confronti del galattosio- α -1,3-galattosio (α -gal), presente nei lipidi e nelle glicoproteine dei mammiferi. La sensibilizzazione si verifica tipicamente in seguito al morso di zecca e comporta la produzione di anticorpi IgE specifici, che raggiungono il picco a circa 4-6 settimane dall'esposizione. In occasione della successiva esposizione a prodotti di origine mammifera contenenti α -gal, gli individui suscettibili possono sviluppare reazioni allergiche¹.

Per quanto concerne la presentazione clinica, il sintomo più precoce e più comune è il prurito. Tuttavia, le manifestazioni cliniche sono altamente variabili in termini di presentazione e severità, spaziando dall'anafilassi, a sintomi muco-cutanei (angioedema, orticaria) e gastroenterici (addominalgia, vomito e diarrea). Tali manifestazioni compaiono generalmente 3-6 ore dopo l'ingestione di carne di mammifero^{2,3}.

La latenza prima dell'esordio dei sintomi è variabile e la gravità delle reazioni allergiche, così come la progressione sintomatologica, non risultano prevedibili né in base al tempo di insorgenza né in base al titolo sierico delle IgE specifiche^{2,3}.

La diagnosi si fonda sull'anamnesi di reazioni allergiche ritardate in seguito al consumo di carne di mammifero, associata al riscontro di livelli sierici elevati di IgE specifiche per α -gal. In assenza di ulteriori morsi di zecca, tale titolo tende a ridursi nel tempo; di conseguenza, pazienti precedentemente sensibilizzati possono, in alcuni casi, reintrodurre la carne di mammifero nella propria dieta².

Bibliografia

1. Rørvik SD, Alnæs MB, Vikenes BC, Kristiansen T. Anaphylaxis triggered by alpha-gal allergy. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2024;144(8). doi: 10.4045/tidsskr.24.0122.
2. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):426-433.e2. doi:10.1016/j.jaci.2008.10.052.
3. Commins SP, James HR, Stevens W, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose- α -1,3-galactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(1):108-115.e11. doi:10.1016/j.jaci.2014.01.024.

Colpevole inatteso: dal respiro alla cute, manifestazioni insolite del *Mycoplasma*

Valentina Agosta¹, Miriana Ferrigno¹, Maria Carla Finocchiaro², Vita Antonella Di Stefano³

¹Medico specialista in formazione, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

²UOC Pediatria e PS Pediatrico, Ospedale Cannizzaro di Catania, Catania, Italia

³UOC Pediatria e PS Pediatrico, Ospedale Cannizzaro di Catania, Catania, Italia

Key words

Mycoplasma Pneumoniae, Stevens-Johnson, Necrolisi Epidermica Tossica, eritema multiforme.

Introduzione

Il *Mycoplasma Pneumoniae* (MP) è un batterio noto per essere responsabile principalmente di polmoniti atipiche in bambini e giovani adulti. Nel periodo post-pandemico, tuttavia, la letteratura ha descritto una aumentata incidenza di manifestazioni extra-polmonari, specie quelle coinvolgenti la cute e/o le mucose¹, come rash e mucosite indotti da MP (MIRM), l'eritema multiforme e la Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/Necrolisi Epidermica Tossica (TEN).

Presentazione del caso

Riportiamo tre pazienti da noi osservati nell'inverno 2025-26.

Federico, 2 anni, giunge alla nostra osservazione per febbre da cinque giorni, associata a faringite, rash maculo-papulare diffuso e congiuntivite secretiva bilaterale. Gli accertamenti evidenziano leucocitosi neutrofila e aumento della PCR, con *FilmArray* respiratorio e sierologia positivi per infezione da *Mycoplasma pneumoniae* (MP). L'inquadramento cardiologico (ECG ed ecocardiogramma) risulta nella norma, mentre l'imaging documenta una polmonite interstiziale. Il quadro si complica con la comparsa di lesioni aftoso-ulcerative-necrotiche del cavo orale, rendendo necessario l'avvio di terapia con macrolide, steroidi e supporto reidratante, con progressivo miglioramento. Il caso si configura come una MIRM (*Mycoplasma-Induced Rash and Mucositis*).

Clara, 8 anni, arriva alla nostra attenzione per febbre e rash cutaneo maculo-papulare pruriginoso diffuso a volto, arti e tronco, con successiva parziale evoluzione in lesioni purpuriche. In anamnesi, assunzione di trimetoprim-sulfametossazolo per una faringite da *Streptococcus pyogenes*. Si procede alla sospensione del farmaco; le indagini mostrano IgM anti-MP positive, con il resto degli esami nella norma. La terapia di supporto, con idratazione e antistaminici, consente la risoluzione del quadro dermatologico, orientando verso un eritema multiforme minor verosimilmente indotto dalla combinazione di infezione da *Mycoplasma p.* e farmaco.

Infine, Ginevra, 7 anni, accede al Pronto Soccorso per febbre, rash maculo-papulare, cefalea, faringodinia e adenite sottomandibolare, con PCR elevata e IgM anti-MP positive. Di rilievo anamnestico, l'introduzione, circa 15 giorni prima, di lamotrigina a seguito di modifica della terapia anticonvulsivante. Durante il ricovero si osserva un rapido peggioramento con comparsa di vescicole e flittene e coinvolgimento delle mucose oculari, quadro compatibile con sindrome di Stevens-Johnson (SJS). Pertanto si avvia terapia con immunoglobuline endovena, ma la progressione delle lesioni (>30% della superficie corporea) conduce alla diagnosi di necrolisi epidermica tossica (TEN), rendendo necessario il trasferimento presso Centro Ustioni. Dopo terapia di supporto e antibiotica profilattica, si osserva una lenta ma progressiva risoluzione del quadro clinico.

Discussione

I casi riportati configurano rispettivamente quadri di MIRM, eritema multiforme e TEN associati a infezione da MP. La MIRM, verosimilmente legata al deposito di immunocomplessi e attivazione del complemento, coinvolge principalmente le mucose di più siti anatomici, con possibile coinvolgimento cutaneo e oculare, e ha una buona prognosi².

L'eritema multiforme, spesso associata ad infezioni (HSV, oltre il già citato *Mycoplasma*) si caratterizza per lesioni tipiche a bersaglio, ma si può presentare con lesioni atipiche maculopapulari purpuree, soprattutto se associate a *Mycoplasma*. Si può manifestare nella forma maggior se coinvolge almeno una regione mucosa, minor se vede esclusivo coinvolgimento cutaneo o limitato ad una sola mucosa³.

La SJS (<10% del BSA) e la forma più estesa TEN (≥30% BSA) si caratterizzano per lesioni vescicolo-bollose con successivo scollamento epidermico e coinvolgimento delle mucose, a decorso rapido e sintomi gravi. Sono

mediate da reazione di ipersensibilizzazione di tipo IV e di citotossicità⁴, da ascrivere spesso a cause farmacologiche, come la lamotrigina nel caso di Ginevra, il cui quadro clinico è stato certamente aggravato dalla concomitante positività per *Mycoplasma p.*, altra possibile causa di SJS.

Take home message

Quando rash cutanei e lesioni mucose entrano in scena, è fondamentale leggere tra le righe: spesso indicano un'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* sottostante, talvolta in sinergia con farmaci nel determinare il quadro clinico.

Bibliografia

1. Robinson, E.; Zellner, M.; Osuna, E.; et al. Evolving Clinical Features of *Mycoplasma Pneumoniae* Infections Following COVID-19 Pandemic Restrictions: A Retrospective, Comparative Cohort Study. *Eur J Pediatr* 2025, 184 (8), 535. <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06326-y>.
2. Thangaraju, S.; Bagri, N.; Gupta, V. et al. A. *Mycoplasma*-Induced Rash and Mucositis or Steven–Johnson Syndrome. *Indian J Pediatr* 2021, 88 (8), 802–804. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03658-z>.
3. Kechichian, E.; Dupin, N.; Wetter, D. A. et al. Erythema Multiforme. *eClinicalMedicine* 2024, 77, 102909. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102909>.
4. Wu, X.; Kang, L.; Jia, Y. et al. Comparative Analysis of *Mycoplasma Pneumoniae* and Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Pak J Med Sci* 2025, 41 (3), 687–692. <https://doi.org/10.12669/pjms.41.3.10286>.

Un caso di disfagia pediatrica: anamnesi mezza diagnosi!

Luca Santucci¹, Biagio Pascale¹, Maria Lettieri¹, Angela Iannicelli², Maria Grazia Carbone³, Claudia Mandato³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Salerno

²U.O.C. Pediatria, Presidio Ospedaliero Umberto I, Nocera Inferiore

³UOC Malattie Croniche, Epatologia e Nutrizione Pediatrica, AORN Santobono Pausilipon, Napoli

Descriviamo il caso di un paziente di 11 anni giunto alla nostra osservazione per persistente scarso accrescimento ponderale (peso corporeo tra il 10° e il 25° percentile (ct) e *Body Mass Index* (BMI) < 5° ct), associato a ridotto introito alimentare, pasti prolungati e marcata selettività per cibi solidi. Il quadro clinico era caratterizzato da rigurgito acido ed epigastralgia ricorrente. La madre riferiva, inoltre, risvegli notturni frequenti, irritabilità e difficoltà di concentrazione.

L'anamnesi patologica remota includeva arco aortico destroposto, diagnosticato durante il ricovero in Terapia Intensiva Neonatale per distress respiratorio alla nascita, e quella di rinite e asma allergico. L'anamnesi familiare era positiva per malattia peptica e disturbo dello spettro autistico.

In considerazione della storia clinica e di un esame obiettivo negativo, il sospetto iniziale era di un quadro di selettività alimentare severa, simile a un disturbo evitante/restrittivo dell'assunzione di cibo (ARFID-like) associato a sospetta malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Pertanto, veniva avviato trattamento empirico con inibitori di pompa protonica (IPP) e procinetici. A completamento diagnostico, veniva eseguita una valutazione neuropsichiatrica, che escludeva un disturbo primario dell'alimentazione.

La persistenza dei sintomi, unita alla diagnosi di arco aortico destroposto, ha orientato verso il sospetto di compressione vascolare esofagea, successivamente confermata dalla angio-TC toracica, che ha evidenziato un'arteria succlavia sinistra aberrante (ALSA) retro-esofagea originante dal diverticolo di Kommerell e responsabile di una netta impronta sulla parete esofagea posteriore (vedi Figura).

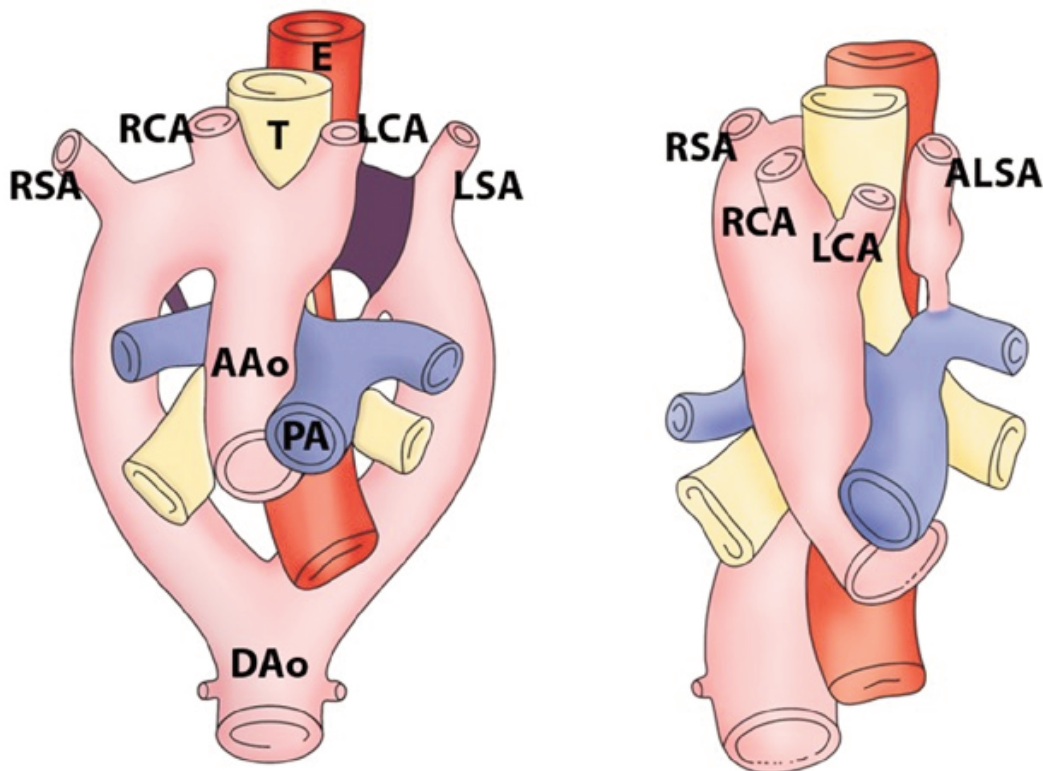


Figura. Diagramma dello sviluppo dell'arco aortico destro con arteria succlavia sinistra aberrante. L'anomalia deriva dall'interruzione del segmento dorsale dell'arco sinistro tra arteria carotide comune sinistra e arterie succlavie sinistre, con regressione del dotto arterioso destro nell'ipotetico doppio arco aortico (AAo = aorta ascendente; DAo = aorta discendente; PA = arteria polmonare; T = trachea; E = esofago; RSA = arteria succlavia destra; RCA = arteria carotide destra; LCA = arteria carotide sinistra; LSA = arteria succlavia sinistra; ALSA = arteria succlavia sinistra aberrante). Tratto da: Türkvan A, Büyükbayraktar FG, Ölçer T, Cumhuri T. *Congenital Anomalies of the Aortic Arch: Evaluation with the Use of Multidetector Computed Tomography*. Korean J Radiol. 2009;10(2):176-84.

Tale quadro ha permesso di porre diagnosi di disfagia lusoria. L'esofagografia opaca ha poi caratterizzato la dinamica deglutitoria.

In assenza di sintomi ostruttivi gravi, è stata proseguita la terapia con IPP, integratori ad alto contenuto calorico, adattamento delle consistenze e follow-up cardiologico. Nei controlli nutrizionali successivi si è osservato miglioramento del peso percentile e del BMI.

Il caso rappresenta un esempio di come la disfagia cronica associata ad insufficiente accrescimento ponderale debba rappresentare una *red flag* per indagare cause organiche sottostanti anche quando il quadro clinico inizialmente orienta verso patologie funzionali o comportamentali^{2,2}. La disfagia lusoria risulta sintomatica nel 30-40% dei casi ed esordisce molto raramente in età pediatrica. In epoca neonatale predomina una presentazione respiratoria, mentre in età pediatrica e adulta si manifesta con epigastralgia, selettività per specifiche consistenze alimentari, disfagia e prolungamento eccessivo dei pasti^{1,2}. Tali sintomi vengono frequentemente attribuiti a MRGE o a disturbi ARFID-like¹⁻³. La persistenza dei sintomi e il ritardo di crescita impongono un approfondimento diagnostico per escludere eziologie strutturali. La storia neonatale di arco aortico destro-posto, unita a selettività specifica per solidi ed iponutrizione, ha orientato verso eziologia vascolare piuttosto che verso esofagite eosinofila (EoE), nonostante la storia di atopia. La disfagia lusoria, rara ma rilevante in pediatria, deriva da compressione estrinseca dell'esofago da parte di un vaso arterioso anomalo, più comunemente un'arteria succlavia aberrante destra (0,4–1,8%). La variante sinistra è eccezionalmente rara (<0,1%) e si associa tipicamente a un arco aortico destro. L'anomalia può presentarsi in forma isolata o con altre malformazioni cardiache⁴. La diagnosi richiede imaging avanzato, come angio-TC o risonanza magnetica, e l'esofagografia opaca può rilevare l'impronta estrinseca^{1,4}. La gestione comprende approcci conservativi (modifiche dietetiche, supporto nutrizionale) fino all'intervento chirurgico correttivo, con miglioramento clinico significativo e, in molti casi, risoluzione dei sintomi^{1,2,5}.

Bibliografia di riferimento

1. Levitt B, Richter JE. Dysphagia lusoria: a comprehensive review. *Dis Esophagus* 2007;20:455-60. doi:10.1111/j.1442-2050.2007.00787.x.
2. Jalal H, El Idrissi R, Azghari A, et al. Dysphagia lusoria: report of a series of six cases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:e45-9. doi:10.1016/j.clinre.2013.02.015.
3. Bennett AL, Cock C, Heddle R, Morcom RK. Dysphagia lusoria: a late onset presentation. *World J Gastroenterol* 2013;19:2433-6. doi:10.3748/wjg.v19.i15.2433.
4. Myers PO, Fasel JHD, Kalangos A, Gailloud P. Arteria lusoria: developmental anatomy, clinical, radiological and surgical aspects. *Ann Cardiol Angeiol* 2010;59:147-54. doi:10.1016/j.ancard.2009.07.008.
5. Shychuk AJ, Thomas A. Dysphagia Lusoria: An Elusive Case of Dysphagia Caused by a Rare Embryonic Vascular Sling. *Cureus* 2025;17:e89468. doi:10.7759/cureus.89468.

La salute oltre le barriere

Roberta Memoli

Scuola di Specializzazione in Pediatria- Università degli Studi di Salerno



Figura. Cumulo di immondizia in uno dei campi Rom della città di Napoli.

Il caso di un bimbo ROM con un sospetto di intossicazione da monossido di carbonio rappresenta uno spunto di riflessione riguardo la corretta gestione sanitaria del paziente che vive in un contesto sociale vulnerabile. Per garantire un'assistenza sanitaria equa ed efficace è infatti necessario un approccio olistico che tenga conto delle barriere linguistiche, culturali e socioeconomiche. Vuole essere inoltre un punto di partenza per esaminare il percorso diagnostico-terapeutico di una condizione la cui diagnosi viene frequentemente misconosciuta.

Un piccolo paziente di 35 giorni di vita, residente in una baracca all'interno di un campo Rom, giunge al PS dell'AORN Santobono-Pausilipon per pianto inconsolabile e inappetenza. In anamnesi viene riferito l'utilizzo in ambiente domestico di stufa a combustione, unico mezzo di riscaldamento a disposizione della famiglia. La sintomatologia poco specifica, l'anamnesi e la negatività degli esami eseguiti portano a vagliare l'ipotesi di intossicazione da monossido di carbonio.

Le abitazioni dei campi sono costruzioni di materiali di fortuna come legno e lamiera, non ignifughi, circondate da rifiuti (vedi Figura). I rischi associati alla salute presenti nei campi sono sicuramente il rischio nutrizionale caratterizzato da malnutrizione da micronutrienti¹; il rischio infettivo dovuto alle condizioni igieniche;

la mancanza di adeguate tecnologie di riscaldamento che obbligano all'utilizzo di sistemi a combustione non a norma; il rischio ambientale associato alle diossine dei rifiuti.

Questo caso vuole essere un punto di partenza per una riflessione. Il contesto sociale da cui i nostri piccoli pazienti provengono non è una condizione ignorabile per consentire l'efficacia delle nostre procedure e scelte mediche, difatti l'OMS definisce il concetto di salute come *uno stato di benessere fisico, mentale e sociale*².

Bibliografia di riferimento

1. R.Memoli, C.Mandato -Valutazione dello stato di nutrizione dei bambini con fattori di rischio sociale (tesi di laurea magistrale) - Università degli Studi di Salerno, 2023.
2. CONSTITUTION OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION-<https://www.who.int/about/governance/constitution>.

Le molte facce del morbo di Crohn

Sara Barisciano

U.O Neuropsichiatria infantile, dipartimento di scienze traslazionali, Università degli studi di Napoli Federico II

Il morbo di Crohn é una patologia complessa e multiforme che può manifestarsi inizialmente con sintomi aspecifici e di difficile correlazione. Riporto il caso di un ragazzino di 12 anni che presentava un'anamnesi positiva per artrite psoriasica in trattamento con etanercept e con sintomi di restrizione alimentare ritenuti su base psicogena. Arrivato in reparto di neuropsichiatria infantile avvia numerose osservazioni di pasto e comincia un trattamento con la sertralina per i pensieri dismorfofobici ma qualcosa non convince.

Agli esami ematici mostra aumento degli indici di flogosi con ipoalbuminemia e aumento del potassio, inoltre ha anemia e scarsa crescita per cui viene effettuato il *target* genetico e valutato lo sviluppo puberale con una visita con misurazione dei testicoli e rx mano polso che escludono cause endocrino ma confermano un trend di crescita al di sotto della norma per età.

Durante le osservazioni di pasto si obietta vomito e viene riferita diarrea negli ultimi mesi. All'ecografia delle anse intestinali viene confermato un quadro di infiammazione con linfadenite e aumento dello spessore di parete. Eseguita la calprotectina fecale è risultata positiva ben oltre il *cut off* per cui si è provveduto ad effettuare una esofagogastroduodenoscopia. Il quadro istologico e macroscopico ha evidenziato ulcere allo stomaco e all'ileo con coinvolgimento della valvola ileocecale e inizio di stenosi intestinale.

Si è provveduto a mettere il ragazzino in trattamento con una dieta speciale e si è valutato di sospendere l'etanercept e iniziare l'adalimumab.

Questo caso ci dimostra come nessun sintomo vada mai sottovalutato e come in pediatria é importante valutare nel complesso il bambino tenendo conto di tutti gli aspetti e gli indizi clinici per arrivare ad una corretta diagnosi.

Quando l'intestino tace, la bocca parla

Francesca Dal Molin

Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste

Stefano, 14 anni, da circa 6 mesi ha sviluppato una tumefazione bilaterale delle guance, non particolarmente dolente ma talvolta limitante la masticazione, in assenza di segni o sintomi in altri distretti. Prima di arrivare da noi, era stato valutato da un allergologo, un otorinolaringoiatra e un reumatologo e agli esami ematici e fecali risaltavano solo l'incremento della PCR (9.10 mg/l) e della calprotectina fecale (297 mg/kg). L'ecografia dei tessuti molli evidenziava imbibizione del tessuto sottocutaneo e linfonodi reattivi e la TC del massiccio facciale non rilevava lesioni osteomuscolari. Alla nostra valutazione si osservano guance tumefatte con mucosa mammellonata, labbra edematose, cheilite angolare e tre ulcere gengivali. Escluse cause allergiche, infettive, neoplastiche e dentali, intraprendiamo un iter diagnostico per sospetta problematica infiammatoria tipo granulomatosi orofacciale con possibile interessamento gastrointestinale subclinico. Gli esami di laboratorio confermano l'incremento degli indici di flogosi sistemici (VES 50 mm/h, PCR 11.1 mg/l) e intestinali (calprotectina fecale 431 mg/kg), rivelando inoltre la positività per gli ANCA. L'ecografia addominale documenta un marcato ispessimento parietale dell'ultima ansa del tenue, esteso in forma più lieve al cieco e al colon ascendente. La biopsia del fornice vestibolare evidenzia una lesione granulomatosa. Completiamo lo studio del tratto digestivo: l'EGDS rileva un'afte precordiale e nodularità duodenali ulcerate, mentre l'ileocolonscopia mostra un'ulcera anale e aree iperemiche aftose nel retto e nel sigma. La videocapsula documenta ulteriori alterazioni nodulari ed erosive della mucosa duodeno-digiunale. L'esame istologico è coerente con un'infiammazione cronica. Non ci sono più dubbi: si tratta di una MICI a fenotipo malattia di Crohn a localizzazione ileocolica con interessamento orale e duodenale.

A un mese dalla diagnosi e dall'avvio della terapia con nutrizione enterale esclusiva con dieta polimerica e infiltrazioni di triamcinolone esacetone, la tumefazione è migliorata e gli indici di flogosi sono in riduzione. Stefano prosegue asintomatico dal punto di vista gastrointestinale.

Take home message

La granulomatosi oro-facciale, condizione di per sé rara, è frequentemente associata alla malattia di Crohn nella popolazione pediatrica e può manifestarsi contestualmente all'esordio della malattia, comparire nel corso della sua evoluzione o, in circa la metà dei casi, precederla la diagnosi, rappresentandone il primo e unico segno clinico^{1,2,3}. Le lesioni orali persistenti di origine non spiegata devono pertanto essere considerate un potenziale segno precoce di malattia di Crohn: il loro riconoscimento richiede una valutazione gastroenterologica completa e un monitoraggio a lungo termine, anche in assenza di sintomi gastrointestinali evidenti⁴.

Bibliografia

1. Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, Paller AS, Esterly NB. Asymptomatic Inflammatory Bowel Disease Presenting With Mucocutaneous Findings. *Pediatrics*. 2005 Sep 1;116(3):e439–44. doi:10.1542/PEDS.2004-2281.
2. Phillips F, Verstockt B, Sladek M, et al. Orofacial Granulomatosis Associated with Crohn's Disease: a Multicentre Case Series. *J Crohn's Colitis*. 2022 Mar 1;16(3):430–5. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAB158.
3. Lazzarini M, Bramuzzo M, Ventura A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7497–504. doi:10.3748/WJG.V20.I23.7497.
4. Chen KL, Diiorio DA, Chiu YE, Sokumbi O. Pediatric patients with orofacial granulomatosis likely to subsequently develop intestinal Crohn's disease: Brief Report. *Pediatr Dermatol*. 2020 Nov 1;37(6):1162–4. doi:10.1111/PDE.14390.

Quando l'ipertrigliceridemia è la causa della pancreatite acuta necrotica

Anna Benini^{1,2}, Veronica Iascone^{1,2}, Giuliana Turlà¹, Martina Mainetti¹, Alessandra Iacono¹, Federico Marchetti^{1,3}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Introduzione

La pancreatite acuta da ipertrigliceridemia (HTG-AP) è una causa relativamente rara in età pediatrica (2–7% dei casi), ma potenzialmente grave. Il rischio aumenta significativamente per valori di trigliceridi >1000 mg/dl, soprattutto in presenza di dislipidemie primitive.

Caso clinico

Descriviamo il caso di una ragazza di 13 anni, in buona salute, senza dati anamnestici personali e familiari di rilievo. Accedeva per dolore addominale severo insorto da circa 24 ore, associato a vomito. Gli esami ematici evidenziavano campione lipemico, leucocitosi neutrofila con trigliceridi >4425 mg/dl, con bassi livelli di apolipoproteina (Apo-CII 68 mg/dl, Apo-B 64 mg/dl) colesterolo totale 366 mg/dl, HDL 15 mg/dl, LDL 262 mg/dl e lieve aumento delle lipasi (240 U/L). Non riscontro familiare di dislipidemia.

La TC addome documentava un focolaio di necrosi della coda pancreatica con raccolta fluida peri-pancreatica, consentendo la diagnosi di pancreatite acuta secondo i criteri di Atlanta.

Veniva trattata con digiuno, fluidoterapia, analgesia e antibiotico EV. Vista la persistenza di livelli di trigliceridi molto elevati veniva avviata infusione EV di insulina associata a soluzione glucosata, con progressiva riduzione dei livelli e miglioramento clinico. Dopo alcuni giorni, è stata reintrodotta alimentazione con dieta ipolipidica e supplementazione con Omega-3.

Durante la degenza si osservava ricomparsa di febbre e aumento degli indici di flogosi; la RM addome evidenziava una raccolta fluida peri-pancreatica organizzata (9×10 cm), gestita conservativamente.

Si otteneva progressiva normalizzazione clinico-laboratoristica e riduzione dei trigliceridi fino a 500 mg/dl. Ad un successivo controllo a distanza di un mese dalla dimissione i valori di trigliceridi sono risultati pari a 151 mg/dl, con colesterolo totale: 234 mg/dl, HDL: 26 mg/dl e lipasi di 12 U/L.

Gli approfondimenti escludevano cause secondarie (compresa l'assunzione occasionale di alcol), orientando verso una dislipidemia primaria genetica, attualmente in studio.

Discussione

La HTG-AP è una condizione ancora poco caratterizzata in età pediatrica e richiede un elevato sospetto clinico. La fisiopatologia è complessa e verosimilmente legata alla lipolisi intravascolare dei trigliceridi mediata dalla lipasi pancreatica, con produzione di acidi grassi liberi citotossici, danno endoteliale e ischemia locale. Inoltre, l'eccesso di chilomicroni determina aumento della viscosità ematica e riduzione del flusso microvascolare pancreatico, contribuendo al danno necrotico.

Dal punto di vista diagnostico, la presentazione clinica è sovrapponibile ad altre forme di pancreatite acuta; tuttavia la presenza di siero lipemico, anamnesi di dislipidemia e valori estremamente elevati di trigliceridi rappresentano elementi chiave per l'identificazione eziologica. Nei bambini, la soglia di rischio per pancreatite non è univocamente definita, ma aumenta significativamente oltre i 1000–2000 mg/dl.

La gestione in acuto si basa su terapia di supporto intensivo e rapida riduzione dei trigliceridi. Il digiuno riduce la produzione di chilomicroni, mentre l'insulina, attivando la lipoprotein-lipasi, favorisce la clearance dei trigliceridi e rappresenta un trattamento efficace anche nei pazienti non diabetici, come nel caso descritto. La plasmaferesi può essere considerata nei casi più gravi o refrattari, sebbene le evidenze in età pediatrica siano limitate. Il controllo dei valori di trigliceridi si basa su un programma dietetico rigoroso (con uso olio MCT) e sull'uso degli Omega-3. Controverso in età pediatrica è l'uso dei fibrati (gemfibrozil).

Fondamentale in merito all'eziologia è distinguere le forme primarie rispetto a quelle secondarie di ipertrigliceridemia. In età pediatrica, valori estremamente elevati, riduzione delle apolipoproteine (come nel caso descritto) e assenza di fattori secondari devono orientare verso forme genetiche, come la sindrome da chilomicronemia familiare. La chilomicronemia monogenica, o sindrome da chilomicronemia familiare, è una condizione autosomica recessiva causata da mutazioni dei geni coinvolti nel metabolismo dei trigliceridi (LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1), che determinano accumulo di chilomicroni e severa ipertrigliceridemia a digiuno, spesso associata a riduzione dei livelli di HDL e LDL. Per quanto concerne l'ipertrigliceridemia se-

condaria, questa riconosce numerosi fattori scatenanti tra cui: abuso di alcol, patologie metabolico-endocrine (diabete, ipotiroidismo, sindrome di Cushing, sindrome ovaio policistico), patologie epatiche, renali, malattie autoimmuni, neoplasie, uso di alcuni farmaci (steroidi, estrogeni, beta-bloccanti, antipsicotici atipici, immunosoppressori), nutrizione parenterale.

Conclusioni

Questo caso sottolinea l'importanza di includere l'ipertrigliceridemia nella diagnosi differenziale della pancreatite acuta in età pediatrica. Un riconoscimento precoce e un trattamento mirato consentono un'evoluzione favorevole anche in presenza di complicanze. È essenziale caratterizzare l'eziologia che può essere genetica e in caso di positività può prevedere l'utilizzo di farmaci come gli inibitori dell'apolipoproteina C-III, che hanno dimostrato una significativa riduzione dei livelli di trigliceridi nei pazienti con ipertrigliceridemia severa.

Bibliografia di riferimento

- Spoială EL et al. Multimodal Management of Extreme Hypertriglyceridemia in a Child with Recurrent Pancreatitis: Clinical Challenges and Solutions. *J Clin Med.* 2026;15(2):636. doi: 10.3390/jcm15020636.
- Abu-El-Hajja M et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):159-176. doi: 10.1097/MPG.0000000000001715.
- Grisham JM et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in children: A mini-review. *Front Pediatr.* 2022;10:931336. doi: 10.3389/fped.2022.931336.

Il torcicollo nei bambini non esiste!

Biagio Pascale¹, Luca Santucci¹, Maria Lettieri¹, Rossella Colantuono², Rosanna Recupero²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Salerno

²UOC Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno

Bambina di 7 anni giungeva al Pronto Soccorso dell'Ospedale di Salerno per torcicollo ingravescente da circa 4 giorni e picco febbrile insorto 2 giorni prima. La paziente era stata valutata nei giorni precedenti per dolore cervicale in seguito a caduta per cui era stato applicato collare cervicale.

In anamnesi remota riferita adenotonsillectomia a 4 anni per ipertrofia adeno-tonsillare.

All'esame obiettivo la paziente si presentava in condizioni generali discrete, sofferente e in posizione antalgica del collo deviato verso sinistra, orofaringe iperemico con edema dell'arco palatino destro sporgente rispetto al controlaterale, linfadenopatia angolo-mandibolare bilaterale. Gli esami ematochimici mostravano rialzo degli indici di flogosi e leucocitosi neutrofila.

Il sospetto clinico e laboratoristico di ascesso profondo del collo poneva indicazione ad eseguire TC urgente del collo con mezzo di contrasto. Tale indagine documentava la presenza di raccolta ascessuale laterocervicale destra ($4 \times 3,5$ cm) che si estendeva da un piano passante per le rocche petrose del temporale fino all'osso ioide, con espansione in sede retrofaringea, deviazione della colonna aerea e diffusione caudale fino a C7, con impronta sulla carotide interna, seppur con piano adiposo di clivaggio conservato (vedi Figura).

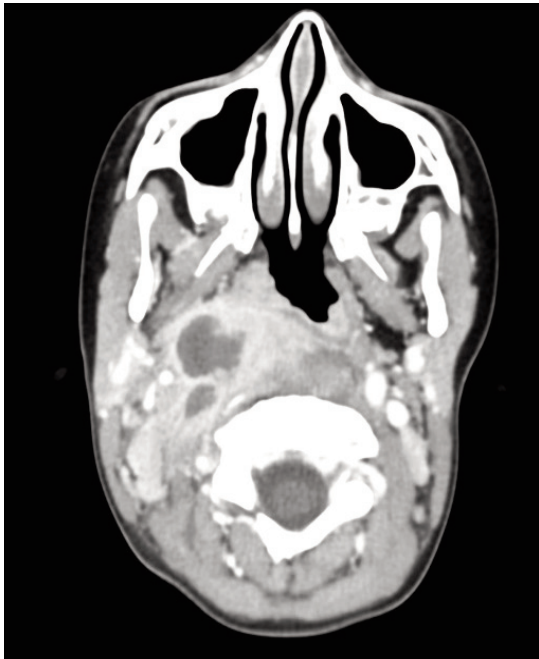


Figura. TC del collo con mezzo di contrasto (sezione assiale): ampia raccolta ascessuale laterocervicale destra (circa $4 \times 3,5$ cm), a contenuto ipodenso con enhancement periferico, estesa allo spazio retrofaringeo, con deviazione della colonna aerea ed effetto massa sulla carotide interna, con conservazione del piano adiposo di clivaggio.

Condiviso il piano di cura con i colleghi otorino, vista la severità del quadro la paziente veniva trasferita in centro di 3° livello, previa somministrazione empirica di Ceftriaxone.

Al momento del ricovero la terapia antibiotica veniva potenziata con aggiunta di Clindamicina. Nonostante un iniziale miglioramento clinico, si osservava persistenza della tumefazione retrofaringea e conferma del rialzo degli indici di flogosi. Si procedeva pertanto ad incisione e drenaggio dell'ascesso laterofaringeo, con evacuazione di secrezione sieropurulenta ed esecuzione di tampone colturale. All'antibioticoterapia si associava terapia cortisonica.

Il decorso post-operatorio è stato regolare, con dimissione in buone condizioni e prosieguo domiciliare della terapia con Amoxicillina/Acido clavulanico e Betametassone.

Gli ascessi profondi del collo sono complicanze rare ma sempre più emergenti di infezioni orofaringee e delle vie respiratorie superiori, più comuni tra i 6 mesi e 8 anni (picco tra i 3-5 anni)¹. I batteri maggiormente implicati in pediatria sono i Cocchi Gram+, in particolare *S. Aureus* (compreso *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente - MRSA), *Streptococcus Viridans* e *Pyogenes*¹. Segni e sintomi comprendono: tumefazione, algia e limitazione dei movimenti del collo, trisma, scialorrea, ridotta capacità di alimentarsi, linfadenopatia laterocervicale, deviazione dell'ugola verso il lato non colpito. La diagnosi tempestiva è fondamentale per prevenire complicanze quali ostruzione delle vie aeree superiori, trombosi della

vena giugulare, pseudoaneurisma, rottura carotide, coinvolgimento flogistico degli organi toracici (polmonite, empiema pleurico, mediastinite), sepsi e coagulazione intravascolare disseminata.

Nel nostro caso, il dato anamnestico di traumatismo potrebbe aver svolto un ruolo confondente deviando il sospetto diagnostico verso un mero torcicollo antalgico post-traumatico. Il torcicollo nel bambino invece va sempre valorizzato, soprattutto quando associato a sintomi sistemici.

Il gold standard diagnostico è rappresentato dalla TC con mdc del collo². Esami culturali su drenaggio chirurgico o agoaspirazione permettono una terapia antibiotica mirata; tuttavia, solo il 50% circa delle colture batteriche risulta positivo, verosimilmente per l'inizio precoce della terapia antibiotica empirica.

L'approccio terapeutico ancora non è ben codificato. Pazienti selezionati (età <4 anni, ascessi <2.5 cm²) be-

neficiano della terapia medica con antibiotici EV ad ampio spettro come ceftriaxone/clindamicina, efficace nel 50-70% dei casi. In caso di risposta inadeguata, lo spettro anti MRSA va potenziato con l'impiego di vancomicina o linezolid. L'integrazione con corticosteroidi, in pediatria, deve essere ancora supportata da evidenze certe in letteratura³.

In caso di persistenza sintomatica >48h, diametro dell'ascesso >2.5 cm² o rischio di compressione di vie aeree/vasi, è necessario il drenaggio chirurgico, che garantisce risoluzione in >90% dei casi.

Nonostante l'aumento della frequenza, la gestione terapeutica non risulta ancora pienamente standardizzata⁴. Tale eterogeneità evidenzia la necessità di raccomandazioni pediatriche basate sull'evidenza, nonché di una stretta collaborazione tra centri di terzo livello e strutture territoriali, al fine di garantire percorsi diagnostico-terapeutici tempestivi e uniformi.

Bibliografia

1. Kwar L, Deshpande A, Kubba H. The changing microbiology of neck abscesses in children: Implications for antibiotic therapy. *J Laryngol Otol* 2022;136:1245–8. <https://doi.org/10.1017/S0022215122000251>.
2. Esposito S, De Guido C, Pappalardo M, et al. Retropharyngeal, Parapharyngeal and Peritonsillar Abscesses. *Children (Basel)* 2022; 9: 618. doi: 10.3390/children9050618.
3. Kharel B, Shahi K, Gurung U. Antibiotic resistance pattern in pediatric deep neck space infection. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2022; 26: e585-e591. doi: 10.1055/s-0042-1744042.
4. Mariani M, Saffioti C, Mesini A, et al. Clinical and microbiological characteristics of deep neck abscesses in pediatrics: analysis of a case series from a 3rd level Pediatric Hospital. *Children (Basel)* 2023; 10: 1506. doi: 10.3390/children10091506.

Quando lo Streptococco va di traverso

Alessandro Cogorno, Davide Ferri, Chiara Paudice, Giulia Serra

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Torino. Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

Caterina (nome di fantasia), 4 anni, vaccinata e non allergica, giunge all'attenzione dei Colleghi del Pronto Soccorso di un Ospedale periferico per comparsa di febbre, difficoltà respiratoria, raucedine e linfadenopatia. In anamnesi un episodio di gastroenterite a risoluzione spontanea la settimana prima; negati l'inalazione di corpi estranei o eventi traumatici recenti. Nei giorni precedenti aveva presentato russamento e dispnea notturni, trattati inizialmente in pronto soccorso come ipertrofia adenoidea, con aerosol, steroidi orali e ossigeno, con beneficio tuttavia parziale. Al nuovo accesso in PS, la bimba presenta anche disfagia, tosse, stridor inspiratorio e distress respiratorio moderato. Nel sospetto di croup vengono quindi somministrati betametasone ev (0,15 mg/kg), aerosolterapia con budesonide (2 mg) e adrenalina nebulizzata (0,25 mg/kg). Gli esami mostrano leucocitosi neutrofila, aumento degli indici di flogosi e positività al tampone faringeo per SBEGA. Viene eseguita, a completamento diagnostico, una valutazione ORL, che rileva edema epiglottico con ostruzione parziale delle vie aeree, portando così alla diagnosi di epiglottite acuta (vedi Figura).



Figura. Edema dell'aritenoida di sinistra, piano glottico ben visualizzabile, con spazio respiratorio conservato.

Viene avviata immediatamente la terapia steroidea ed antibiotica ev (ceftriaxone e a seguire amoxicillina-clavulanato) e il supporto respiratorio con ossigeno in naso-canule per il riscontro di desaturazioni notturne. Si dispone infine il trasferimento urgente verso il nostro Centro. Durante il ricovero nel nostro reparto di Pediatria, C. ha mostrato un progressivo miglioramento clinico, si è mantenuta stabilmente apiretica ed ha continuato ad alimentarsi per os. Alle valutazioni endoscopiche seriate, è risultata una persistenza di edema aritenoida; pertanto, si è optato per un lento scalaggio della terapia cortisonica e per un ulteriore approfondimento con laringoscopia in sedazione, allo scopo di escludere malformazioni congenite epiglottiche predisponenti o una cisti aritenoida, infine non riscontrate.

C. ha proseguito la terapia cortisonica e antibiotica, con successivo passaggio alla via orale, per un totale di 14 giorni ed è stata dimessa a domicilio in buone condizioni generali, senza ulteriori indicazioni terapeutiche e con follow-up programmato con il Curante.

Discussione

L'epiglottite è una patologia acuta delle vie respiratorie superiori divenuta oggi rara in età pediatrica grazie alla vaccinazione universale contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo B (Hib)¹; tuttavia, può essere causata da pato-

geni inusuali, quali lo *Streptococcus pyogenes*². L'epiglottite deve sempre essere presa in considerazione nella diagnostica differenziale in un bambino che si presenta con dispnea e disfonia, associate a progressiva disfagia ai solidi. Tipicamente può manifestarsi con febbre elevata a rapida insorgenza, irritabilità e inconsolabilità, cianosi, dispnea, stridor inspiratorio e posizione *a tripode* (bambino seduto, anteroclinato, con iperestensione del collo e bocca aperta), con diagnosi prettamente clinica; spesso risulta accompagnata a batteriemia^{3,4}. Nel nostro caso viene descritto un esordio subdolo di epiglottite, con sintomatologia aspecifica e presentazione atipica, quadro facilmente confondibile con condizioni più frequenti come il croup o l'ipertrofia adenoidea. Un pronto riconoscimento dei segni e sintomi permette l'avvio tempestivo della terapia antibiotica e steroidea, cruciale per prevenire il rischio di ostruzione completa delle vie aeree e l'arresto respiratorio⁵. La gestione multidisciplinare e il trasferimento in centri specialistici sono spesso indispensabili.

Messaggi chiave

- a. L'epiglottite acuta è da considerarsi in casi di stridor inspiratorio e dispnea.
- b. Agenti patogeni inusuali, come *Streptococcus pyogenes*, possono essere causa di epiglottite.
- c. L'epiglottite streptococcica può caratterizzarsi per esordio subacuto e decorso graduale.

Bibliografia

1. Shah RK, Stocks C. Epiglottitis in the United States: national trends, variances, prognosis, and management. *Laryngoscope* 2010;120(6):1256-62. doi: 10.1002/lary.20921.
2. Woods RC, Arnold S., Epiglottitis (supraglottitis): clinical features and diagnosis. UpToDate; 2020.
3. Bridwell RE, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Adult epiglottitis. *Am J Emerg Med*. 2022;57:14-20. doi: 10.1016/j.ajem.2022.04.018.
4. Shlomovich M, Hyatt S, Cassel-Choudhury GN. Croup and Epiglottitis. *Pediatr Rev*. 2025;46(7):366-372. doi: 10.1542/pir.2024-006420.
5. Isaacson G, Isaacson DM. Pediatric epiglottitis caused by group G beta-hemolytic *Streptococcus*. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Sep;22(9):846-7. doi: 10.1097/01.inf.0000086421.57385.b1.

Quando l'ematuria è un campanello d'allarme per nefroblastoma

Martina Failla^{1,2}, Irene Cau^{1,2}, Caterina Radice¹, Francesca Martelli³, Federico Marchetti^{1,4}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

³UOC di Radiodiagnostica, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Un bambino di 6 anni, precedentemente sano, si presenta in Pronto Soccorso per ematuria macroscopica e dolore al fianco sinistro, in assenza di sintomi sistemici. Gli esami ematici risultano nella norma (compresi funzionalità renale, complemento e coagulazione). L'ecografia addominale rileva una voluminosa formazione espansiva solida a carico del polo superiore del rene sinistro delle dimensioni di circa 10 cm, disomogenea, con aree a diversa ecogenicità, suggestive per componenti solide e possibili aree necrotico-cistiche (Figura 1).

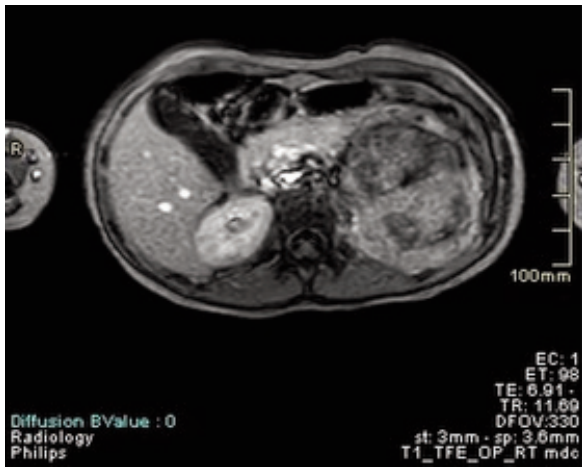


Figura 1. Sequenza T1-weighted, sezione assiale. Si apprezzano aree di iperintensità riferibile a componenti solide vascolarizzate alternate ad aree di ipointensità compatibili con zone necrotico-cistiche.

Il reperto ecografico orienta per una massa di origine renale. Viene caratterizzata alla RMN come evidenza di neoformazione renale sinistra di grandi dimensioni, a sviluppo prevalentemente intrarenale, con profili relativamente ben definiti (Figura 2). La lesione si presentava pluriconcamerata, con setti intralesionali e contenuto eterogeneo. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto si osservava un marcato enhancement delle componenti solide e dei setti, mentre alcune aree centrali appaiono ipointense, compatibili con necrosi o degenerazione cistica. Le caratteristiche descritte risultavano fortemente suggestive per tumore di Wilms o nefroblastoma.

Gli esami di stadiazione (TC torace) escludevano metastasi polmonari; enolasi neurosica specifica (NSE) risultava lievemente aumentata e catecolamine urinarie negative. Il quadro radiologico è stato ritenuto compatibile in prima ipotesi con nefroblastoma in stadio I-II secondo la stadiazione del *Children's Oncology Group* (COG): lesione uni-

laterale, apparentemente confinata al rene, senza evidenza di coinvolgimento della vena renale o dei linfonodi regionali e in assenza di metastasi a distanza. Il bambino veniva indirizzato a un centro specialistico per il trattamento oncologico, generalmente basato su chemioterapia neoadiuvante e nefrectomia.

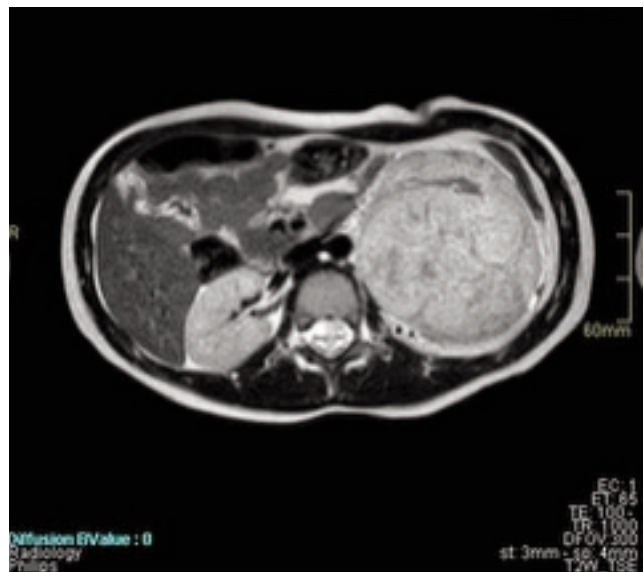
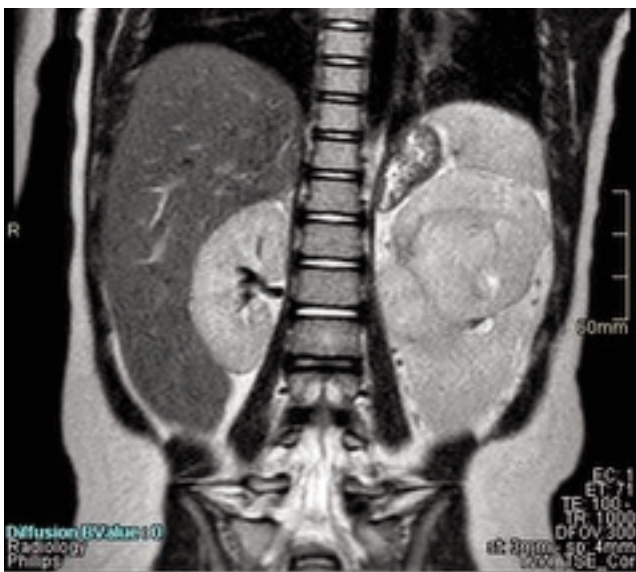


Figura 2. Sinistra: sequenza T2-weighted, sezione coronale; Destra: sequenza T2-weighted, sezione assiale. In entrambe le sequenze si apprezza un *enhancement* disomogeneo con aree a intensità variabile (probabili componenti solide e possibili zone necrotico-cistiche).

Discussione

Il nefroblastoma (tumore di Wilms) è il tumore renale primario più comune nei bambini; se trattato in modo adeguato, la sopravvivenza globale supera il 90% nei casi con istologia favorevole¹. Ha un picco d'incidenza tra i 2 e i 3 anni e rappresenta fino al 6% di tutte le neoplasie pediatriche^{2,3}. Origina da cellule embrionali renali indifferenziate e nel 15% dei casi è associato a mutazioni del gene WT1⁴. Il quadro clinico è solitamente caratterizzato da una massa addominale voluminosa e indolore, con sintomi generali molto limitati. Fino al 10% dei casi viene scoperto casualmente in seguito a un trauma, il 25% presenta ematuria microscopica (più raramente macroscopica) e il 25% manifesta ipertensione secondaria alla produzione di renina⁵. Vista la localizzazione renale nel retroperitoneo, la massa può raggiungere dimensioni notevoli prima della diagnosi.

L'ecografia rappresenta il primo esame diagnostico, mentre la risonanza magnetica con mezzo di contrasto è la metodica di scelta per la caratterizzazione e la stadiazione locale³. La TC torace ha un ruolo controverso nella ricerca delle metastasi polmonari; infatti, nei pazienti con tumore di Wilms unilaterale senza lesioni visibili alla radiografia, l'utilizzo della TC torace non ha modificato la sopravvivenza globale (*overall survival*) e la sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*), mentre la PET-TC non è raccomandata inizialmente⁵. Il tumore di Wilms segue classicamente la *regola del 10*: fino al 10% dei casi può presentare un quadro istologico sfavorevole, il 10% è bilaterale, il 10% presenta invasione vascolare, il 10% presenta calcificazioni alla TC e il 10% presenta metastasi polmonari al momento della diagnosi. I livelli di NSE possono essere alterati nel tumore di Wilms ma generalmente a livelli inferiori rispetto al neuroblastoma.

Pertanto, pur essendo un indicatore poco specifico, l'NSE può comunque contribuire alla diagnosi differenziale tra questi due tumori retroperitoneali pediatrici⁶.

La stadiazione è fondamentale per la prognosi e il trattamento, che rappresenta uno dei maggiori successi dell'oncologia pediatrica, con elevate percentuali di sopravvivenza a lungo termine, soprattutto negli stadi iniziali⁷.

Messaggi chiave

- Ematuria + dolore al fianco → fai ecografia subito (prima linea).
- Massa renale solida eterogenea → sospetta tumore di Wilms fino a prova contraria.
- RM con contrasto = esame migliore per caratterizzazione e stadiazione locale.
- Lesione grande, intrarenale, con necrosi/cisti + *enhancement* → tipico Wilms.
- TC torace per metastasi polmonari, ma impatto prognostico limitato se RX negativa.
- NSE poco specifica → utile solo per differenziare da neuroblastoma.
- Stadiazione guida terapia e prognosi (fondamentale).
- Trattamento standard: chemio neoadiuvante + nefrectomia.
- Prognosi ottima (>90%) negli stadi iniziali.
- Regola del 10%: bilaterale, metastasi, invasione vascolare.

Bibliografia

1. Balis F, Green DM, Armstrong A, et al. Wilms Tumor, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2025;23(8):319-342. doi: 10.6004/jnccn.2025.0037.
2. Jhaveri, Hasan F, Sarantos, et al. Current clinical and surgical insights in the workup and management of Wilms tumor (nephroblastoma). Current Opinion in Pediatrics 37(5):p 488-494, October 2025. | DOI: 10.1097/MOP.0000000000001490.
3. Riccabona M. Imaging of renal tumours in infancy and childhood. Eur Radiol. 2003;13 Suppl 4:L116-29. doi: 10.1007/s00330-003-2001-x.
4. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020
5. Dumba M, Jawad N, McHugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. Cancer Imaging. 2015;15(1):S. doi: 10.1186/s40644-015-0040-6.
6. Odelstad L, Pählman S, Läckgren G, Larsson E, Grotte G, Nilsson K. Neuron specific enolase: a marker for differential diagnosis of neuroblastoma and Wilms' tumor. J Pediatr Surg. 1982;17(4):381-5. doi: 10.1016/s0022-3468(82)80494-6.
7. Benedetti DJ, Cost NG, Ehrlich PF, et al. Updated favourable-histology Wilms tumour risk stratification: rationale for future Children's Oncology Group clinical trials. Nat Rev Urol. 2025;22(11):775-788. doi: 10.1038/s41585-025-01055-1.