



open access journal

# pediatric reports

eISSN 2036-7503 | [www.pagepress.org/pr](http://www.pagepress.org/pr)

**GIORNATE AIEOP 2010**

**Riccione, 7-9 novembre 2010**

**PEDIATRIC REPORTS** is an Open Access, peer-reviewed journal which publishes research articles, reviews, and case reports regarding all disorders and diseases in neonates, children and adolescents, as well as related molecular genetics, pathophysiology, and epidemiology.

**Editor-in-Chief**

Maurizio Aricò, Florence, Italy

**Editorial Staff**

Nicole Pezolo, Managing Editor

Cristiana Poggi, Production Editor

Filippo Lossani, Technical Support

All PAGEPress journals are Open Access. PAGEPress articles are freely available online and deposited in a public archive immediately upon publication. You are free to copy, distribute, and reuse PAGEPress content as long as you credit the original author and source.

**PEDIATRIC REPORTS** is published by PAGEPress Publications, a division of MeditGroup and is completely free online at [www.pagepress.org](http://www.pagepress.org).

Publishing costs are offset by a publication fee charged to authors.

**Copyright Information**

All works published in PAGEPress journals are subject to the terms of the Creative Commons Attribution License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) unless otherwise noted.

Copyright is retained by the authors.

Any non-commercial reuse is permitted if the original author and source are credited.

**Correspondence**

Our publishing offices are located

in via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy.

Our telephone number is +39.0382.1751762

and our fax number is +39.0382.1750481.

E-mail: [info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

For more information and manuscript submission please go to

<http://www.pagepress.org/pr>

# Giornate AIEOP

Riccione, 7-9 novembre 2010

Pediatric Reports 2010

[volume 2]

[supplement 1]

# Giornate AIEOP

Riccione, 7-9 novembre 2010

## UN INSOLITO CASO DI ANEMIA MICROCITICA

D. De Mattia

*Dipartimento Biomedicina Età Evolutiva, U.O. Pediatrica I Policlinico, Bari*

Giunge alla nostra osservazione una bambina di 5 anni per anemia microcitica (Hb: 7 mg/dL, MCV: 63 fl, TRF: 173 mg/dL), pallore ed astenia, già in trattamento con terapia marziale per os, con storia di inappetenza da circa 1 mese e di un episodio di algie addominali, vomito, acetonuria circa 3 settimane prima della nostra presa in carico. Nulla da segnalare nell'anamnesi fisiologica; mentre in quella familiare si evince che la madre della paziente è portatrice sana di  $\beta$  talassemia. All'ingresso in clinica l'esame obiettivo mette in evidenza una scarsa crescita ponderale (2 DS al di sotto del 3° percentile), pallore di cute e mucose, un soffio sistolico 1-2/VI. Le nostre ipotesi diagnostiche sono state le seguenti: anemia da carenza o da alterato metabolismo del ferro, MICI, talassemia. A questo punto avviamo le indagini di laboratorio di approfondimento diagnostico, che mettono in evidenza una condizione di anemia microcitica ipocromica, ridotti valori di sideremia e transferrinemia, una reticolocitosi e null'altro da segnalare. Nella seconda settimana di degenza assistiamo da una parte alla persistenza della mancata risposta alla terapia marziale per os, che ci ha fatto approfondire le sue possibili cause (inadeguato dosaggio, malassorbimento a livello intestinale, alterazione metabolismo Fe/EME, etc); dall'altra l'improvvisa insorgenza di sintomi neurologici: ipotonia, ipotonia generalizzata con difficoltà a mantenere la posizione eretta e alla deambulazione, riflessi poco elicetabili, aggressività, rifiuto dell'interazione con l'ambiente circostante che indirizzano i colleghi neuropsichiatri infantili a porre il sospetto diagnostico di Sindrome di Guillain-Barrè, mettendola in diagnosi differenziale con altre forme di polineuropatia. Per tale motivo avviamo una rachicentesi, che mette in evidenza una proteinoracchia senza pleiocitosi, ed una elettromiografia da cui risul-

ta una gravissima neuropatia motoria. Contemporaneamente avviamo una rivalutazione ematologica, ed un vetrino di sangue periferico mette in evidenza punteggiatura basofila all'interno degli eritrociti. I dati in nostro possesso pertanto sono: anemia microcitica ipocromica, punteggiatura basofila, ridotta sideremia e transferrinemia, reticolocitosi, negatività per MICI, malattia celiaca e talassemia, mancata risposta alla terapia marziale per os, che insieme alla sintomatologia neurologica, pongono il sospetto di "intossicazione da piombo". Avviamo in urgenza le indagini di laboratorio che mettono in evidenza una piombemia di 352  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (v.n.<10), ALA-D di 33 U/mL (v.n.>20), ALA-U di 3.48 mg/mL (v.n.<0.6), ZnPP di 418  $\mu\text{g}\%$  (v.n. <25). L'anamnesi non evidenziava possibili fonti di intossicazione per cui si sospetta una ingestione accidentale misconosciuta di un corpo estraneo a base di piombo. La radiografia mette in evidenza un oggetto circolare a livello della regione gastrica in sede antro-pilorica, che viene asportato d'urgenza con intervento chirurgico (l'oggetto è risultato essere totalmente costituito da piombo). Abbiamo intrapreso una terapia chelante con CaNa<sub>2</sub>EDTA e BAL, visti i valori del BLL >70  $\mu\text{g}/\text{dL}$  e l'encefalopatia. Ad oggi la paziente presenta un miglioramento della sintomatologia neurologica, esegue riabilitazione neuromotoria con fisiochinesiterapia, monitoraggio dei livelli ematici del piombo, cicli di terapia chelante, terapia marziale per os nei periodi di sospensione della terapia chelante, dieta con giusto apporto di calcio.

## LINFOMA, SINDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMMUNE, MICOBATTERIOSI, SARCOIDOSI O MALATTIA DI CASTELMAN? PERCORSO DIAGNOSTICO DIFFERENZIALE IN UNA PIASTRINOPE-NIA ASSOCIATA A LINFOADENOMEGALIA SISTEMICA

A. Martoni

*Oncologia ed Ematologia "Lalla Seràgnoli", Clinica Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna*

M.L., femmina, 12 anni, affetta da piastrinopenia cronica, Coombs positivo e per questo sottoposta a trattamento con cortisonici e immunoglobuline, ottenendo una risposta clinica parziale e transitoria. Nel 2010 la paziente giunge alla nostra osservazione per eseguire approfondimenti diagnostici. All'anamnesi: esordio nel 2006 con piastrinopenia, non evidenza di altri segni clinici e laboratoristici alterati. All'esame obiettivo: epatosplenomegalia e linfadenopatie ascellari bilaterali. Vengono eseguite ecografia addominale e TC collo, torace e addome, che evidenziano epatosplenomegalia, linfadenopatie disseminate e piccole multiple nodulazioni polmonari. Gli esami ematochimici rivelano piastrinopenia, Coombs positivo e presenza di anticorpi antiplastrine.

Ipotesi diagnostiche e diagnosi differenziale: linfoma, sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), piastrinopenia associata a micobatteriosi, sarcoidosi o malattia di Castelman.

Nel sospetto di linfoma viene eseguita una PET (SUV max 12,8), che rivela una captazione a livello di multipli pacchetti linfonodali e delle nodulazioni polmonari evidenziate dalla TC, senza aspetto caratteristico di neoplasia linfoide. (SUV caratteristica di linfoma)

Nell'ipotesi di ALPS viene effettuata la valutazione percentuale in citofluorometria dei linfociti T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup> (DN), la cui percentuale (1.3% dei CD3<sup>+</sup>) non raggiunge la soglia minima (2.5% dei CD3<sup>+</sup>) per porre diagnosi di ALPS secondo i criteri revisionati da Oliveira e Coll, 2010. Viene comunque eseguito lo studio dell'apoptosi FAS-indotta, in cui i linfociti T della paziente risultano sensibili all'apoptosi in due differenti campioni.

Quantiferon, intradermoreazione con PPD, esame colturale su urina ed espettorato e PCR su urine risultano negative, escludendo così una micobatteriosi.

Si procede quindi a biopsia del pacchetto linfonodale ascellare. L'esame istologico rivela un'iperplasia linfoide a carattere follicolare con aspetto microgranulomatoso. È presente un riarrangiamento biconale delle IGH, senza che questo sia indicativo di patologia linfoprolifera-

tiva. La caratterizzazione immunofenotipica appare compatibile con un quadro disimmune, senza evidenziare eccesso di DNT. In mancanza di una diagnosi certa e in assenza di alcun tipo di sintomatologia, si decide di non attuare provvedimenti terapeutici e di mantenere la paziente sotto stretto controllo.

Dopo 2 mesi viene eseguita una TC di controllo, che rivela una riduzione dimensionale delle linfadenopatie in sede ascellare e mediastinica, con incremento dimensionale dei noduli polmonari. Si decide quindi di eseguire una biopsia dei noduli polmonari. Per pianificare l'intervento, a 2 mesi dalla precedente viene ripetuta una TC torace, in cui le nodulazioni polmonari appaiono ridotte in dimensione, risultando quindi un bersaglio difficile per una biopsia. Viste le ottime condizioni generali della paziente, pur con la persistenza di una severa piastrinopenia, si decide di non eseguire la biopsia, di somministrare periodicamente Ig per controllare la piastrinopenia e di continuare il monitoraggio clinico e strumentale. Nonostante le numerose indagini eseguite, non è stato possibile giungere ad una diagnosi definitiva né chiarire se piastrinopenia, linfadenopatie e nodulazioni polmonari appartenessero a due quadri clinici distinti o se fossero l'epifenomeno di un unico, sottostante, quadro morboso. Le ottime condizioni cliniche della paziente e l'apparente miglioramento spontaneo del quadro radiologico ci hanno spinto a non intraprendere accertamenti più invasivi, per non sottoporre la ragazza a inutili rischi iatrogeni.

### **MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA CORRELATA ALL'USO DI ACTINOMICINA-D NEL TUMORE DI WILMS. FINO A DOVE È LECITO RISCHIARE?**

E. Sieni

*Dipartimento A.I. Oncoematologia Pediatrica e Cure Domiciliari, U.O. Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze*

Il tumore di Wilms (TW) è la neoplasia renale più frequente in età pediatrica con esordio al di sotto dei 5 anni nel 75% dei casi. Gli attuali regimi terapeutici consentono di ottenere una sopravvivenza del 95% negli stadi iniziali. La malattia veno-occlusiva epatica (VOD) è una potenziale e talvolta fatale complicanza correlata all'uso di Actinomicina-D (ACTD) riscontrata nel 1,5-8% dei pazienti trattati per TW.

*Caso #1.* Bambina di 21 mesi, affetta da TW stadio I (2 noduli polmonari <5 mm), senza anaplasia e a prevalente compo-

nente blastematosa, arruolata nel protocollo TW-2003, regime A. Otto giorni dopo la somministrazione della III dose di ACTD comparsa di sonnolenza, iporeattività, anemia (Hb 6 g/dL) e piastrinopenia (19.000/mm<sup>3</sup>). Rapidamente si osserva un decadimento delle condizioni generali con comparsa di sopore (GCS: 8), ecchimosi diffuse, edemi al dorso dei piedi e addome globoso. Pertanto si ricovera. Gli esami ematici mostrano peggioramento della piastrinopenia e dell'anemia (plt:15.000/mm<sup>3</sup>, Hb:5,4 g/dL), ipoglicemia (30 g/dL), aumento di transaminasi (GPT: 2832UI/L, GOT: 6196UI/L), bilirubina (4,9 mg/dL), ammoniemia (189 mcg/dL), LDH (6624UI/L), segni di CID (PT:10%, aPTT:63sec, fibrinogeno <100 mg/dL, D-dimeri: 2098 ng/mL, ATIII:50%). L'ecografia addome evidenzia modesta epatomegalia, abbondante ascite, inversione del flusso nella vena porta. Nelle ore successive, nonostante le tempestive terapie di supporto instaurate, si assiste ad un progressivo peggioramento con evoluzione verso danno multiorgano: ulteriore incremento delle transaminasi, contrazione della diuresi, aumento del versamento ascitico, encefalopatia epatica fino allo stato comatoso con progressivo deterioramento della dinamica respiratoria. La piccola viene trasferita presso il reparto di rianimazione dove viene sottoposta a ventilazione meccanica e paracentesi evacuativa. Tuttavia, dato l'inesorabile progredire dell'insufficienza epatica, si decide di trasferirla presso il Centro Trapianti di Bergamo per eventuale trapianto di fegato in emergenza. Entro 24 ore dall'arrivo, ulteriore ed irreversibile peggioramento dell'encefalopatia fino all'exitus.

*Caso #2.* bambino di 33 mesi affetto da TW stadio II senza anaplasia, arruolato nel protocollo TW-2003, regime B. Otto giorni dopo la somministrazione della III dose di ACTD giunge in DH per eseguire terapia con vincristina. Da alcuni giorni presenta astenia e anoressia. Gli esami mostrano anemia (Hb: 8,1 g/dL), piastrinopenia (plt: 47.000/mm<sup>3</sup>), allungamento del aPTT (44sec), incremento dei D-dimeri (603 ng/mL). Si ricovera nel sospetto di epatotossicità correlata alla ACTD. Nelle ore successive si assiste progressivamente a contrazione della diuresi, comparsa di epatomegalia, inversione del flusso nella vena porta, ascite, versamento pleurico bilaterale e stato soporoso. Gli esami evidenziano ipertransaminasemia ingravescente (v.max GPT:2680UI/L e GOT:7290UI/L), lieve iperbilirubinemia (1,5 mg/dL), iperammoniemia (97 mcg/dL), franchi segni di CID, incremento dell'LDH (v.max: 7760UI/L). Per il deteriorarsi della funzionalità epatica e respiratoria viene sottoposto ad ultrafiltrazione, ventilazione

meccanica e toracentesi evacuativa. A partire dal giorno +9 si assiste ad un lento ma progressivo miglioramento, fino al pieno recupero al giorno +21.

In entrambi i casi si tratta di pazienti di età inferiore ai 3 anni con malattia agli stadi iniziali e bassissimo rischio di recidiva. Il meccanismo patogenetico alla base della maggiore suscettibilità allo sviluppo di VOD in questo gruppo di pazienti non è noto. Rimane dunque aperta la questione se l'utilizzo di ACTD in questi pazienti sia giustificato.

### **UN CASO DI EPENDIMOMA EXTRA-ASSIALE METASTATICO TRATTATO CON CHEMIOTERAPIA SEQUENZIALE, MIELOABLATIVA E RADIOTERAPIA**

V. Biassoni

*Divisione di Oncologia Pediatrica, Ist. Nazionale Studio e Cura Tumori, Milano*

Riportiamo il caso di una bambina affetta da ependimoma extra-assiale metastatico.

Alla nascita riscontro di tumefazione sottocutanea sacrococcigea di 4 mm di diametro accresciutasi nel tempo e sottoposta ad exeresi all'età di 4 anni; l'esame istologico deponeva per ependimoma mixopapillare infiltrante derma e ipoderma. A distanza di 1 mese dall'intervento si evidenziava ecograficamente la presenza di formazione ovarale parauterina di 42x35x30 mm per cui veniva sottoposta a disarticolazione coccigea ed asportazione della lesione con diagnosi istologica di ependimoma mixopapillare sottocutaneo e paraovarico. Alla stadiazione completa di malattia non erano evidenti altre localizzazioni sospette. Iniziava pertanto follow-up clinico e con ecografie mirate.

All'età di 12 anni, per la comparsa di sciatalgia destra, eseguiva TAC e RMN che evidenziavano processo espansivo in emipelvi destra di 45 mm di diametro, adenopatia di 22 mm a livello della catena iliaca comune destra, trombosi del tratto iniziale della vena iliaca comune destra estesa alla cava inferiore fino all'ilo renale ed alterazione addensante dell'emisacro destro. La stadiazione documentava inoltre presenza di plurimi addensamenti nodulari parenchimali a carico di entrambi i campi polmonari con dimensioni comprese tra pochi millimetri e circa 15 mm, adenopatie di 18 mm al giugulo e adenopatia di 20 mm in parte collucata sottocarenale destra. Eseguiva quindi PET total body e scan osseo che confermavano le note localizzazioni; gli aspirati midollari e le biopsie ossee risultavano negative. La paziente veniva pertanto sottoposta a resezione diagnostica di due noduli polmonari in

videotoroscopia; l'esame istologico concludeva per metastasi polmonari di ependimoma (presenza di elementi con nucleo ovalare, cromatina dispersa e scarso citoplasma disposti a formare pseudorosette perivascolari e veri canali ependimali; GFAP, cheratine AE1-AE3 e proteina S100 positive, sinaptofisina negativa; Ki67 15%). In considerazione dell'istologia e della diffusione di malattia si decideva di intraprendere il piano di cura secondo protocollo ISG-IV per p-PNET/sarcoma di Ewing. Effettuava pertanto polichemioterapia, chemioterapia mieloablattiva con busulfano-melphalan e successiva reinfusione di progenitori emopoietici autologhi, e radioterapia sulla regione sacrale (dose totale 54 Gy). La rivalutazione di malattia al termine del trattamento documentava remissione completa delle localizzazioni polmonari e delle adenopatie, regressione parziale della trombosi della vena iliaca comune della vena ipogastrica destra e residuo di 30x22 mm in sede presacrale destra, invariato nel tempo. All'ultimo follow-up, a distanza di sei mesi dalla fine delle cure, la ragazza si presentava in buone condizioni generali e la rivalutazione clinico-radiologica non evidenziava recidiva di malattia. Questo caso si aggiunge alle sporadiche segnalazioni già presenti in letteratura di ependimoma extra-assiale. La sua peculiarità consiste nella presentazione di malattia metastatica all'esordio in età pediatrica e nell'approccio multimodale adottato, in assenza di strategie terapeutiche consolidate oltre alla chirurgia.

### MONOSOMIA FAMILIARE DEL CROMOSOMA 7

D. Onofrillo

Dipartimento di Ematologia, Ospedale Civile, Pescara

C.G. è giunto all'osservazione, nel novembre 2009, all'età di 2 anni e sei mesi, per anemia (Hb 4.5 gr/d) e neutropenia (N 420/uL). In anamnesi familiare un fratellino di 18 mesi (C.L.) con piastrinopenia (Plt 90000 u/L) insorta nel luglio 2009, una sorellina di 5 mesi in buona salute. All'esame obiettivo non alterazioni morfologiche. Gli esami eseguiti mostravano macrocitosi (MCV 96 fL), aumento di emoglobina fetale (HbF 10.2%), eritropoietina (512 mU/mL) e vitamina B12 (1149 pg/mL). L'esame morfologico del sangue periferico (SP) e midollo osseo (MO) evidenziava displasia trilineare, lo studio del cariotipo su MO monosomia del cromosoma 7 nel 100% delle metafasi esaminate (45,XY,-7 in 20 metafasi). Nell'ipotesi di una sindrome mielodisplastica (SMD) *de novo*, è stata posta indicazione al trapianto di

midollo osseo (TMO), avviata tipizzazione HLA del nucleo familiare e studio della fratria. Gli esami eseguiti sul fratello minore, C. L., hanno mostrato neutropenia (N 1100 u/L), piastrinopenia (Plt 69000), aumento di HbF (7.5%). L'esame morfologico del SP e MO ha evidenziato displasia trilineare, confermata dalla biopsia ossea, e lo studio del cariotipo la delezione del braccio lungo del cromosoma 7 in 18 metafasi (46 XY, del(7)(q22) 46, XY I controlli ematologici su genitori e sorella minore sono risultati negativi. Per escludere una SMD secondaria a sindrome da insufficienza midollare congenita sono stati eseguiti il DEB test e la ricerca di mutazioni a carico dei geni TERC ed SBDS. È stata posta diagnosi di SMD in monosomia familiare del cromosoma 7. Nel giugno 2010 C.G. è stato avviato a TMO da MUD previo condizionamento con busulfano, ciclofosfamide e melfalan. Per rigetto primario, nel luglio, è stato eseguito un secondo condizionamento con treosulfano-fludarabina e trapianto di cellule staminali cordonali, attecchimento al giorno + 12. Il decorso è stato complicato da GVHD acuta cutanea ed intestinale, epatopatia acuta sino al decesso, giorno + 43. La monosomia familiare del cromosoma 7 è caratterizzata da monosomia o delezione del 7 in due o più membri della stessa famiglia. Verosimilmente la predisposizione a tale anomalia citogenetica viene ereditata come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta o con ereditarietà mitocondriale e la fratria del probando ha una probabilità del 50% di ammalare. L'alterazione citogenetica si sviluppa a distanza di mesi/anni dalla nascita, è necessario uno stretto follow-up per escludere le forme familiari. In letteratura sono state descritte 14 famiglie con monosomia del 7 ed emopatia. Clinicamente si osserva insorgenza di citopenia monotrilineare con rapida evoluzione (entro il terzo anno dalla diagnosi) in aplasia midollare, SMD o LMA. La terapia d'elezione è il TMO. Non è noto se il rischio trapiantologico sia maggiore di quello dei pazienti con SMD o LMA *de novo* nè se sia corretto applicare, nell'ambito di una probabile sindrome di predisposizione al cancro, gli stessi protocolli mieloablattivi utilizzati nei pazienti con forme *de novo*.

Il piccolo C.L. mostra un quadro ematologico stazionario ed è in attesa di TMO.

Ci chiediamo:

- qual'è il rischio trapiantologico?
- quale fonte di cellule staminali utilizzare: familiare HLA-identico, sangue cordone, MUD?
- quale protocollo di condizionamento?

### UNA STRANA ANEMIA SIDERO-PENICA

M. Davitto

Dip. Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

Luca (nome di fantasia), giunge alla nostra osservazione a 13 anni, per anemia sideropenica "cronica".

A 5 anni, un esame emocromocitometrico occasionale evidenzia la presenza di anemia microcitica (Hb: 8 g/dL, MCV:55 fL) con conta reticolocitaria 45000/uL, ferritina 7.3 ng/mL e sideremia 10 µg/dL.

Trattato con supplementazione orale di ferro, non presenta miglioramento significativo dei parametri ematologici.

Esegue numerosi accertamenti elettroforesi dell'emoglobina, per escludere un'emoglobinopatia quale concausa dell'anemia microcitica; ricerca sangue occulto fecale, colonscopia, esofagogastroduodenoscopia e scintigrafia intestinale (per escludere un sanguinamento gastrointestinale e un diverticolo di Meckel);

test di screening per celiachia, coprocultura per *Campylobacter Jejuni* e ricerca parassiti, test PRIST e RAST, antigene fecale per l'*Helicobacter Pylori* e *Urea Breath Test* per escludere una sindrome da malassorbimento.

Esegue anche un'osteomieliobiopsia, che mostra una normale cellularità e maturazione emopoietica.

Dopo alcuni tentativi terapeutici con supplementazione orale di ferro, sempre inefficaci, esegue un trattamento con ferro per via parenterale: Hb pre-trattamento: 9.9 g/dL, MCV 62,2 fL, post terapia: Hb 12.6 g/dL, MCV:78 fL.

Quando giunge alla nostra osservazione il ragazzo presenta nuovamente i parametri classici di un'anemia sideropenica: Hb: 10.9 g/dL, MCV 63.8 fL, saturazione transferrina: 6%.

Risulta normale il livello di ceruloplasmina ed elevato il valore di transferrina escludendo un'ipotransferrinemia e un'aceruloplasminemia

Prima di effettuare un nuovo tentativo terapeutico con ferro per via parenterale, si ritiene indicato escludere la presenza di un accumulo del metallo. La spirometria normale non orienta verso un'emosiderosi polmonare e non vi è accumulo marziale nel fegato (normale concentrazione epatica di ferro alla bioscintometria magnetica SQUID).

Effettua nuovamente ferro per via iv (Venofer 8 fiale) ottenendo un discreto incremento del livello di Hb, ma si ripresenta nuovamente anemico dopo 6 mesi.

Tale comportamento induce alla ricerca di alterazioni a carico di proteine

coinvolte nel metabolismo del ferro (in particolare DMT1 e Tmprss6). L'analisi molecolare evidenzia una mutazione di Tmprss6, permettendo la diagnosi di IRIDA (*iron-refractory-iron-deficiency-anemia*).

L'IRIDA è un'anemia da alterato assorbimento e utilizzo di ferro. È dovuta a una mutazione del gene Tmprss6 codificante per la proteina matriptasi-2 (serina proteasi transmembrana) espressa dal fegato. La matriptasi-2 inibisce l'espressione di epcidina; se mutata l'epcidina aumenta con conseguente degradazione di ferroportina (FPN). La diminuzione di FPN a livello intestinale spiega il mancato assorbimento del ferro orale, mentre la diminuzione di FPN a livello macrofagico spiega la parziale risposta al ferro parenterale, che deve essere metabolizzato dai macrofagi prima di essere utilizzato per l'emopoiesi.

Ci si propone di discutere l'iter diagnostico dell'anemia sideropenica, discutendo le indicazioni all'analisi molecolare e segnalando che, contrariamente a quanto inizialmente ritenuto, l'IRIDA non presenta solo deficit di assorbimento intestinale, ma anche alterato metabolismo del ferro con possibilità di ripresentare anemia anche in assenza di perdita.

## ALTRI CASI CLINICI INVIATI PER LA DISCUSSIONE

### GRAVE ALTERAZIONE DEL PROFILO LIPIDICO DOPO TRATTAMENTO CON PEG-ASPARAGINASI IN UN PAZIENTE AFFETTO DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PHILADELPHIA POSITIVA

S. Stendardi

Centro Regionale Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Salesi", Clinica Pediatrica, Ancona

L'Asparaginasi, chemioterapico utilizzato nel trattamento della Leucemia Linfoblastica Acuta in età pediatrica, può indurre severi effetti avversi quali reazioni allergiche, eventi tromboembolici, pancreatite acuta, alterazioni della funzionalità epatica, iperglicemia e alterazioni del metabolismo lipidico, con ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

Segnaliamo il caso di R.D. di anni 12, affetto da Leucemia Linfoblastica Acuta Ph<sup>+</sup>, in trattamento con protocollo EsPhALL, che ha presentato un quadro clinico-laboratoristico caratterizzato da grave iperglicemia, ipertrigliceridemia (4493 mg/dL) e ipercolesterolemia (589 mg/dL) con sindrome da iperviscosità ematica dopo somministrazione di

Asparaginasi Peghilata, trattato in acuto con plasmateresi, nutrizione parenterale totale alipidica e insulina in infusione continua endovena e, a compenso metabolico ottenuto, con regime dietetico normocalorico ipolipidico.

I meccanismi patogenetici dell'alterazione del metabolismo lipidico in corso di trattamento con Asparaginasi non sono completamente chiari, i più suggestivi sembrano essere l'aumentata produzione di lipoproteine a bassa densità (VLDL) e la ridotta attività enzimatica della lipoprotein-lipasi con conseguente diminuzione della clearance dei trigliceridi dal plasma. L'associazione con i corticosteroidi può amplificare questo effetto.

La plasmateresi, come evidenziato in letteratura, si è rivelata estremamente efficace nel ridurre rapidamente la concentrazione di colesterolo e di trigliceridi plasmatici. Come conseguenza è migliorata la risposta al trattamento insulinico e la sintomatologia clinica è rapidamente regredita per riduzione dell'iperviscosità ematica.

Da quanto osservato emerge, a nostro avviso, la necessità di un attento monitoraggio dei pazienti in trattamento con Asparaginasi, al fine di individuare precocemente scompensi metabolici che si potrebbero complicare il trattamento. L'aspetto nutrizionale, inoltre, riveste una importanza non trascurabile come intervento coadiuvante preventivo e terapeutico soprattutto nelle fasi di trattamento in cui lo steroide induce una polifagia con introito spesso incontrollato di lipidi.

Resta da valutare se i pazienti in terapia con Asparaginasi debbano essere controllati all'esordio per possibili dislipidemie familiari; se le dislipidemie familiari sono fattori favorevoli la comparsa di modificazioni gravi dell'assetto lipidico a seguito della somministrazione del farmaco; e quanto sia utile il monitoraggio di colesterolo e trigliceridi durante, dopo il trattamento e successivamente in follow-up.

### REAZIONE ALLERGICA DOPO TERAPIA SOSTITUTIVA IN PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA EMOFILIA B CON INIBITORE

G. Lassandro

Dipartimento Biomedicina Età Evolutiva, U.O. Pediatrica I Policlinico, Bari

La Terapia sostitutiva è una delle nuove sfide nella gestione del paziente affetto da emofilia B con inibitore. Descriviamo il caso di un bambino con grave emofilia B e con una storia familiare positiva per sviluppo di inibitori del

fattore IX (FIX) e che ha presentato reazioni allergiche dopo la terapia sostitutiva. L'analisi genetica ha dimostrato una delezione quasi completa del gene per il FIX. Il bambino ha ricevuto la terapia sostitutiva per la prima volta nella sua vita all'età di 5 anni a causa del riscontro di un grosso ematoma a livello della coscia. Venne curato con il FIX ricombinante (al dosaggio di 30 UI/kg al giorno per tre giorni) e nessun inibitore di FIX fu rilevato. Due mesi dopo il paziente è stato trattato con una singola dose di concentrato ricombinante di FIX (allo stesso dosaggio) per il verificarsi di una emorragia post-traumatica del ginocchio destro. Un inibitore verso il FIX (1,7 BU) è stata rilevato due settimane dal trattamento e confermato in una successiva analisi eseguita dopo dieci giorni (1,4 BU). Un mese dopo il paziente è stato ricoverato per un ematoma post-traumatico della spalla destra. In questa occasione si era pensato di trattare il paziente con il FIX ricombinante sotto attento monitoraggio in terapia intensiva valutando l'inibitore. Dopo l'infusione endovenosa lenta di 200 UI di concentrato ricombinante si è resa necessaria l'immediata somministrazione perché il bambino presenta tosse, lieve insufficienza respiratoria, tachicardia, edema della lingua e delle labbra ed agitazione psicomotoria. Ha ricevuto terapia d'emergenza: idrocortisone, antistaminico e ossigeno con maschera facciale. La presenza di inibitori verso il FIX e la ricorrenza della reazione anafilattica impedisce per sempre qualsiasi terapia sostitutiva con FIX sia ricombinante che plasmatico (PCC e/o APCC). Dopo questo episodio il paziente ha necessitato di un altro ricovero in ospedale per una emorragia tonsillare con anemizzazione grave. Trattato con fattore VII attivato ricombinante (Novo Nordisk®) alla dose di 270 mcg/kg in bolo, e poi al dosaggio di 90 mcg/kg ogni tre ore per un giorno, con remissione completa sanguinamento. Conclusioni: incoraggiamo l'attento monitoraggio degli inibitori verso il FIX in pazienti affetti da emofilia B soprattutto con grande delezione del gene per il FIX. L'uso del fattore VII attivato ricombinante è una strategia recente per evitare gravi reazioni anafilattiche durante la terapia sostitutiva

### IMMUNODEFICIENZA IN PAZIENTE CON SINDROME DI RUBINSTEIN-TAYBI: UN'INSOLITA ASSOCIAZIONE

C. Biagi

Oncologia ed Ematologia "Lalla Seragnoli", Clinica Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna

M.A., femmina, 15 anni, sospetta sindrome di Rubinstein-Taybi (RTS), anamnesi familiare negativa.

Ad Aprile 2000 riscontro occasionale di neutropenia (GB 3660/mmc, N 9% pari a 329/mmc; E 4.5%; B 1%; L 74%; M 9%), protrattasi fino a Giugno 2001. Per la presenza di IgM anti Parvovirus B19 positive e di Ac anti PMN negativi, la neutropenia è stata attribuita ad infezione da Parvovirus B19 e la paziente è stata sottoposta a sorveglianza clinico-ematologica presso il nostro Day-Hospital.

Tra Luglio 2000 ed Aprile 2009 comparsa di 5 episodi di piastrinopenia associata a petecchie, ecchimosi ed epistassi. All'aspirato midollare evidenza di iperplasia megacariocitaria, infezione da Parvovirus B19 risolta (Parvovirus B19 IgM-, IgG+, Parvovirus B19-DNA negativo), Ac antiplastrine positivi. Pertanto è stata posta la diagnosi di Porpora Trombocitopenica Idiopatica ed iniziata terapia con cortisone ad alte dosi e/o Ig ev, cui seguiva normalizzazione della conta piastrinica.

Settembre 2007, riscontro di ipogammaglobulinemia associata a deficit di linfociti B. Emocromo: Hb 15.4g/dL; GB 5040/mmc (N 48%; E 3%; B 1%; L 42%=2117/mmc; M 6%); Plt 247000/mmc. Indici di flogosi e funzionalità epatorenale nella norma. Sottopopolazioni linfocitarie: CD3+ 79%, CD3+/CD4+ 46%, CD3+/CD8+ 28%, CD56+CD16+/CD3- 14%, CD19+ 4%. Ig sieriche: IgG 352 mg/dL, IgA 17 mg/dL, IgM 17 mg/dL. Tale deficit immunitario è gradualmente incrementato nel tempo, senza accompagnarsi a eventi infettivi significativi.

Gennaio 2008, eseguite indagini genetiche per sospetta RTS: riscontro di mutazione del gene CREBBP (cr 16p13.3) e conferma diagnostica.

Luglio 2010, Emocromo: Hb 13.3 g/dL; GB 3910/mmc (N 48%; E 4%; B 1%; L 41%=1603/mmc; M 6%); Plt 215000/mmc. Indici di flogosi e funzionalità epatorenale nella norma. Sottopopolazioni linfocitarie: CD3+ 86%, CD3+/CD4+ 54%, CD3+/CD8+ 26%, CD56+CD16+/CD3- 10%, CD19+ 3%. Ig sieriche: IgG 184 mg/dL, IgA 6 mg/dL, IgM 8 mg/dL, IgG1 146 mg/dL, IgG2 25 mg/dL, IgG3 30 mg/dL, IgG4 <4 mg/dL; linfociti B e sottopopolazione linfociti B di memoria (CD19+/CD27+/D+): Linfociti tot 35%; CD19+ 3%; Linfociti B di memoria: 14% di cui 88% linfociti B di memoria di tipo IgM e 12% linfociti B di memoria di tipo "switched". Indagini sierologiche: Ac anti tossina tetanica IgG negativi, Ac anti tossina difterica IgG negativi, Ac anti-HCV IgG negativi, ricerca HIV (Ag/Ac) negativa.

Dosaggio Ac contro Ag polisaccaridici in corso di refertazione.

Alla luce del severo deficit di Ig, allo scopo di prevenire la comparsa di infe-

zioni in una pz già affetta da sindrome multisistemica, è stata intrapresa terapia sostitutiva con Ig vena 400 mg/kg/21 giorni. Nell'arco di due mesi la terapia ha portato a un progressivo incremento delle Ig (Ig sieriche attuali: IgG 545 mg/dL, IgA 8 mg/dL, IgM 11 mg/dL); non si sono verificati episodi infettivi di alcun genere.

Il caso riportato descrive l'insolita associazione tra RTS, citopenie immuno-mediate e immunodeficienza, quest'ultima già segnalata in letteratura in pazienti con RTS. La presenza in uno stesso soggetto di patologie così rare fa supporre l'esistenza di una correlazione che andrebbe indagata in tutti i casi di RTS accertata e che, se confermata da studi futuri, potrebbe spiegare le infezioni ricorrenti che spesso affliggono tali soggetti.

### UNA DIFFICILE SCELTA TERAPEUTICA IN UN CASO DI DREPANOCITOSI OMOZIGOTE

F. Vendemini

*Oncologia ed Ematologia "Lalla Seràgnoli", Clinica Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna*

A.B., 14 anni, maschio, diagnosi di drepanocitosi omozigote (SCA) all'età di 2 anni in Albania. Giunge alla nostra osservazione nell'Ottobre 2009. All'anamnesi remota: malattia caratterizzata nei primi anni di vita da frequenti crisi dolorose e necessità di ripetute trasfusioni; nel 2001 episodio di sequestro splenico e successiva splenectomia; dal 2001, trattamento con idrossiurea (HU) alla dose di 15 mg/kg con netta riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi dolorose e stabilizzazione dei livelli di emoglobina.

Al momento dell'osservazione A.B. è in terapia con HU, eritromicina, acido ursodesossicolico. Esami ematochimici: Hb 10 g/dL, MCV 93, reticolociti 7.3%; bilirubina totale 2,57 mg/dL, bilirubina indiretta 2.05 mg/dL, aptoglobina indossabile, LDH 822 U/L; ferritina 470 ng/mL. Funzione epato-renale nella norma. Elettroforesi emoglobina: HbA2 2.8%, HbF 16%, HbS 66%. Doppler tissutale (TDI) eseguito a livello del ventricolo destro, ventricolo sinistro e del setto interventricolare: non evidenza di compromissione della funzione diastolica e sistolica. Doppler transcranico: a livello dell'arteria cerebrale media velocità inferiore a 170 cm/s. Eco addome: calcolosi della colecisti. Esame della vista e del fundus oculi nella norma.

Su richiesta dei genitori a seguito delle indicazioni al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) suggerite in due differenti sedi nazionali AIEOP, non

essendo disponibile un donatore familiare, viene avviata la ricerca di un donatore non familiare (UD). In luglio 2010 viene reperito un UD HLA matched 12/12 digit, sesso femminile, 33 anni, isogruppo, negativo per sierologia CMV. Contestualmente, in considerazione delle buone condizioni cliniche e del buon compenso ematologico (attualmente non necessita di trasfusioni e non presenta crisi dolorose) si decide di ridurre progressivamente la dose di HU fino a sospenderla. La terapia con HU consente di ottenere nella maggior parte dei pazienti drepanocitici una riduzione della frequenza e dell'intensità delle complicanze acute, un aumento dei livelli di emoglobina e una certa efficacia nel prevenire le disfunzioni d'organo correlate alla malattia. La terapia con HU è generalmente ben tollerata, ma la tossicità a lungo termine, il rischio carcinogenetico e la compromissione della capacità riproduttiva, pur non essendo ancora ben definita è da tenere in massima considerazione. Il HSCT è l'unica strategia terapeutica in grado di curare definitivamente la SCA. La procedura può associarsi a complicanze anche fatali soprattutto in assenza di donatori HLA full-match sia nell'ambito familiare, sia nei registri donatori visto le etnie di provenienza di questi pazienti. Le indicazioni al HSCT pertanto sono attualmente riservate a pazienti con pregresso stroke, crisi dolorose ricorrenti non responsive al trattamento con HU o con complicanze d'organo potenzialmente evolutive e invalidanti. Nel caso di A.B. la terapia con HU ha migliorato notevolmente il decorso di malattia con la scomparsa degli episodi acuti. Tale condizione non sosterrebbe l'indicazione al HSCT.

In questo caso la difficoltà decisionale sta nell'osservare che il trattamento con HU assicura un'ottima qualità di vita ma non elimina il rischio di complicanze acute e di danno d'organo cronico e invalidante; d'altra parte, la disponibilità di un donatore con le caratteristiche descritte è una condizione rara e estremamente favorevole per un HSCT in pazienti drepanocitici.

### IL TRAPIANTO APOLOIDICO COME POTENZIALE ALTERNATIVA IMMUNOTERAPEUTICA NEI TUMORI SOLIDI REFRATTARI DEL BAMBINO: UN CASO DI TUMORE DI WILMS

K. Kleinschmidt

*Oncologia ed Ematologia "Lalla Seràgnoli", Clinica Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna*

C AM, femmina, 7 anni. Marzo 2008: episodio di ematuria macroscopica se-

condario a lieve trauma addominale. Eco Addome: presenza di massa addominale ad apparente partenza renale. TC addome e torace: presenza di massa a partenza renale con sospetto di secondarismi polmonari. Marzo 2008 nefroureterectomia dx; referto istologico: "tumore di Wilms unicentrico del rene destro, stadio II senza anaplasia diffusa."

Aprile 2008 inizia chemioterapia secondo protocollo TW AIEOP 2003 (Regime B). Settembre 2008 stop terapia: TC del torace: comparsa di multiple, millimetriche immagini rotondeggianti a livello del mantello polmonare bilateralmente. Biopsia del lobo polmonare superiore dx: "Metastasi multiple di Tumore di Wilms bifasico a prevalenza blastematoso e con parte minore di tipo epiteliale, senza anaplasia."

Novembre 2008 inizia terapia con ICE x 4 cicli e raccoglie CSEP. Marzo 2009 chemioterapia ad alte dosi con carboplatino 200 mg/m<sup>2</sup>, etoposide 200 mg/m<sup>2</sup> e melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>, seguita dalla reinfusione di 17,7x10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> autologhe per kg di peso corporeo.

Maggio 2009 radioterapia total lung 1500 cGy. Ottobre 2009 TC Torace: Comparsa di 3 formazioni nodulari (diametro max 5 mm) al segmento basale laterale. Intervento di metastasectomia, istologia: "Metastasi multiple di tumore di Wilms bifasico a prevalenza blastematoso. Novembre 2009 TVD per 2 cicli. TC torace: incremento dimensionale delle lesioni nodulari di natura secondaria segnalati. Febbraio 2010 due cicli di terapia con ciclofosfamide e doxorubicina liposomiale (Myocet). TC torace: ulteriore incremento dimensionale e numerico delle lesioni già descritte. Maggio 2010 Paclitaxel per 2 cicli. TC torace: ulteriore incremento dimensionale delle 6 lesioni polmonari pre-esistenti. In considerazione dell'inefficacia della terapia somministrata, in assenza di ulteriori opzioni terapeutiche standard potenzialmente efficaci e dopo colloquio con i genitori si decide di avviare la paziente a trapianto aploidentico, possibilmente NK allo reattivo, da genitore. In assenza di allo reattività in entrambi genitori e per la non idoneità fisica della madre la scelta del donatore cade sul padre. Agosto 2010 inizia regime di condizionamento con melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>, thiotepa 10 mg/kg, fludarabina 160 mg/m<sup>2</sup>, ATG 6 mg/kg seguito dalla reinfusione di 22x10<sup>6</sup> cellule CD34<sup>+</sup>/kg di peso corporeo, T-depleted con sistema Clinimacs. Il numero di linfociti CD3<sup>+</sup> infusi al paziente è pari a 7,1x10<sup>6</sup>/kg di peso corporeo. Attecchimento dei PMN e delle PLT rispettivamente in giornata +14 dal trapianto, non segni di GvHD acuta, non tossicità acuta correlata al trattamento. Dimissione in giornata +24 dal trapianto.

Tra il giorno +14 e il +50 dal trapianto, incremento costante del numero di cellule CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>/CD3<sup>-</sup> dal 2% al 86% del totale dei GB circolanti e da 70/mcl a 3200/mcl. 28 Settembre 2010 TC torace: Notevole riduzione dimensionale in 3 delle 6 lesioni pre-esistenti. Invariate le restanti 3 lesioni.

**Conclusioni.** L'utilizzo di CSE allogene da donatore aploidentico NK allo reattivo, può rappresentare una nuova opzione terapeutica nel trattamento dei tumori solidi recidivato/refrattario del bambino. Pur essendo al momento un approccio sperimentale, i dati disponibili indicano un possibile impiego terapeutico, in pazienti selezionati, con l'obiettivo di raggiungere un controllo della malattia quando le terapie standard si sono rivelate inefficaci.

## UNO STRANO TUMORE TORACICO

L. Scalora

*Divisione Ematologia, Oncologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Catania*

Si è presentata alla nostra osservazione una bambina di 9 anni, primogenita di genitori non consanguinei, nata a termine da parto spontaneo, peso 3800 gr, dopo gravidanza decorsa fisiologicamente. Anamnesi familiare e patologica remota negative. Nel mese precedente aveva presentato tre episodi di iperpiresia associata a tosse stizzosa e per questa ragione è stata ricoverata in una U.O. di Pediatria. Ha eseguito una radiografia del torace che mostrava "accentuazione della trama vasculo-bronchiale a carattere bronchitico ed ingrandimento ilare di destra a margini polilobati come da pacchetto linfoghiandolare, in assenza di versamento pleurico". È stata quindi eseguita una TC che ha evidenziato "nel mediastino posteriore una massa di 45 mm di diametro, con grossolane calcificazioni disposte a guscio, aderente ai bronchi principale ed intermedio di destra che risultavano compressi, associata a linfoadenopatia all'ilo polmonare di destra e nello spazio sottocarenale, che in seguito a somministrazione di mezzo di contrasto presentava un progressivo enhancement". La piccola veniva quindi trasferita presso il nostro Centro. All'ingresso le condizioni generali erano buone, il sensorio integro, la temperatura afebrile. Nulla di patologico veniva evidenziato all'esame obiettivo. Gli esami ematochimici mostravano un emocromo normale, così come LDH, alfafetoproteina, beta-HCG, NSE, Proteina C-reattiva, acido urico e sottopopolazioni linfocitarie, mentre la VES era 71 mm/h. Elettrocardiogramma ed ecocardiografia erano nella norma. Aspirato e biopsie osteomidollari erano

indenni da infiltrazione neoplastica. Considerata la presenza di fattori di rischio chirurgico, in particolare per i rapporti della massa con i bronchi, è stata eseguita una biopsia della massa in videotoroscopia che ha permesso di porre diagnosi morfoimmunofenotipica di "tumore miofibroblastico infiammatorio". È stato quindi intrapreso trattamento neoadiuvante secondo schema IVA (Ifosfamide, Vincristina, Actinomomicina). Dopo un ciclo di chemioterapia la TC ha messo in evidenza una lieve riduzione volumetrica della massa (38 mm) e della linfoadenopatia associata. Si è quindi deciso per l'intervento chirurgico che è consistito nell'asportazione radicale della massa, per la quale è stata necessaria una lobectomia superiore destra. La diagnosi istologica è stata confermata. La TC torace post-intervento non ha evidenziato residui neoplastici.

## SARCOMA DI EWING NON METASTATICO OPERATO ALLA DIAGNOSI

V. Morsellino

*Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Istituto "G. Gaslini", Quarto*

**Introduzione.** Il Sarcoma di Ewing/PNET rappresenta la seconda neoplasia dell'osso più frequente nell'età pediatrica con un picco di incidenza tra la prima e la seconda decade. Sedi tipiche sono le diafisi. Il protocollo ISG/AIEOP EW1 ha l'obiettivo di confrontare il trattamento standard con uno di minore durata ma di maggiore intensità, basato principalmente sull'uso di adriamicina e ifosfamide. Il trattamento locale è indicato dopo 4 cicli di chemioterapia poichè la chemioterapia preoperatoria può ridurre il volume tumorale e migliorare il controllo locale e a distanza. L'intervento chirurgico di asportazione della neoplasia alla diagnosi è dunque scongiurato e non è previsto un approccio terapeutico standardizzato in caso di chirurgia alla diagnosi. Presentiamo pertanto il caso di un paziente con sarcoma di Ewing della VII costa destra, trattato all'esordio con asportazione chirurgica, macroscopicamente radicale.

**Caso Clinico.** Ragazzo di 20 anni giunto presso l'ospedale di residenza per dolore toracico. Vengono eseguiti esami ematochimici di routine, ECG ed rx torace con evidenza di una neoformazione costale. Viene pertanto eseguita TC torace che mostra una massa endotoracica di circa 5 cm di diametro in sede medio-inferiore destra, adesa alla parete toracica laterale con minima quota di versamento pleurico omolaterale. Viene eseguita biopsia mediante toracotomia laterale destra del V spazio intercostale con estemporanea

che è risultata positiva per neoplasia maligna. Pertanto si è proceduto alla resezione della massa in blocco con gli archi costali superiore e inferiore (VI, VII e VIII costa), senza rimozione dell'intera costa interessata dalla neoformazione. Sono stati inoltre asportati 2 piccoli noduli polmonari nel lobo inferiore destro, riscontrati alla palpazione del parenchima polmonare durante l'intervento chirurgico, risultati all'esame istologico esenti da neoplasia. L'esame istologico del tumore primitivo è risultato diagnostico per PNET/Ewing e dei tessuti molli peri-costali, infiltrante la pleura parietale, con margini di resezione esenti da neoplasia. Non è stata eseguita la ricerca per la traslocazione (11;22). Preso in carico presso l'Istituto Gaslini, è stata eseguita revisione istologica dei vetrini con conferma della diagnosi e completamento della stadiazione con scintigrafia ossea, TC torace e biopsia osteomidollare che non hanno evidenziato segni di neoplasia locale o a distanza. È stato quindi avviato il protocollo ISG/AIEOP EW1 braccio standard (A) perché non eleggibile alla randomizzazione. Attualmente il paziente è in corso di chemioterapia.

**Discussione.** Il suddetto caso clinico viene presentato in quanto la chirurgia d'embliè nei sarcomi di Ewing/PNET localizzati non è prevista dal protocollo italiano ISG/AIEOP EW1. La valutazione della risposta al trattamento è prevista mediante esame istologico o mediante imaging dopo la chemioterapia d'induzione. Questo caso quindi potrebbe permetterci di discutere l'approccio terapeutico (durata e schema di chemioterapia, ruolo della radioterapia e necessità o meno di un second look) dei casi in cui il tumore primitivo venga asportato alla diagnosi.

## PRESENTAZIONE CONTEMPORANEA DI ILEO PARALITICO E PRES DURANTE TERAPIA ANTIBLASTICA PER LINFOMA DI HODGKIN

L. Mancini

Divisione Pediatria "Mariani", Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano

E.P. 16 anni, affetta da Linfoma di Hodgkin, varietà sclerosi nodulare, stadio II B esordito nel Maggio 2009. In data 23/06/09 avviato piano di cura chemioterapico come da protocollo AIEOP LH '04

In data 19/09/09 ricovero presso il nostro reparto per quadro subocclusivo dopo 3° ciclo COPP/ABV. Durante la degenza (21/09) crisi generalizzata tonico-clonica, seguita, nei giorni successivi, da ripetute crisi caratterizzate da fissità dello sguardo e perdita di contatto in

assenza di clonie o ipertono. 22/09: emocoltura positiva per *E. Coli*. In data 23/09, per scarso controllo della sintomatologia neurologica (crisi subentranti) con Lorazepam, si trasferisce in neuroranimazione per instaurare terapia e.v. con dintoina. Il giorno stesso eseguita RMN encefalo che documentava multipli focolai iperintensi interessanti le regioni posteriori del ponte, dell'emisfero cerebellare sx, la regione temporale anteriore sx e temporooccipitale bilaterale in sede cortico-sottocorticale, quadro compatibile con PRES. Eseguito inoltre EEG che mostrava sequenze lente theta e delta occipitali dx. Il giorno seguente (24/09) comparsa di importanti dolori addominali e quadro clinico-radiologico compatibile con ileo paralitico, di entità estremamente severa se confrontata con situazione analoga occorsa durante il 1° ciclo COPP/ABV, che aveva indotto a riduzione del dosaggio di vincristina e vinblastina già dal 2° ciclo. Nel corso della notte anuria con modesta ripresa della diuresi

dopo terapia diuretica. Iniziata terapia con prostigmina seguita da graduale ripresa della peristalsi. Risccontro di ipertensione arteriosa, per la quale veniva instaurata terapia antipertensiva con Catapresan e Tenormin. Nei giorni seguenti progressivo miglioramento dei valori pressori e della sintomatologia neurologica. Parallelamente progressivo miglioramento del quadro occlusivo con riduzione del ristagno gastrico, comparsa di peristalsi valida e progressiva evacuazione di feci semiformate. Al controllo RMN encefalo del 02/10 totale regressione delle lesioni in fossa cranica posteriore, con permanenza delle lesioni note della sostanza bianca sottocorticale e della corteccia biemisferica. A partire dal 05/10 graduale rialimentazione per os a quantità crescenti, ben tollerata. In data 09/10 sospensione della terapia antipertensiva per normalizzazione dei valori pressori. Dimessa in buone condizioni generali in data 12/10. Dalla dimissione benessere a domicilio. Al controllo RMN del 23/12/09 completa regressione del quadro precedentemente descritto. Il caso viene segnalato per l'eccezionalità della contemporanea insorgenza di due severe complicanze della terapia antiblastica e per la difficoltà delle scelte terapeutiche (è stato abolito il 4° ciclo COPP/ABV e praticata terapia radiante come da protocollo)

## CHE COSA VUOL DIRE "NON VEDERCI PIÙ DALLA SETE"...

E. Opocher

Dipartimento di Pediatria Università di Padova Cattedra di Oncoematologia

Pediatria, Padova

**Presentazione clinica.** Viene valutata a Maggio 2009 C.V. di 15 anni, per comparsa nell'ultimo mese di progressivo calo del visus associato a cefalea mattutina pulsante poco responsiva agli antidolorifici. All'anamnesi emerge una storia di poliuria e polidipsia anche notturna, da circa 4 anni prima.

**Iter diagnostico.** Il calo repentino del visus, associato a sintomi quali cefalea mattutina pongono il forte sospetto di lesione espansiva cerebrale. Viene effettuata una visita oculistica che documenta emianopsia bitemporale (Dx > Sx), visus OS 2/10, OD *motu manu*, fundus con papilla pallida OD; esame neurologico per il resto negativo. Il quadro endocrinologico evidenzia assenza di segni di sviluppo puberale. Peso corporeo 63 Kg (75%ile), altezza 153 cm (10%ile). Gli esami endocrinologici sono compatibili con pan-ipopituitarismo. La RMN cerebrale con contrasto documenta una formazione espansiva ipotalamica caratterizzata da disomogeneo enhancement post mdc, componenti cistico-necrotiche e da estensione nel III ventricolo fino ai forami di Monro con prevalente coinvolgimento subependimale.

**Diagnosi differenziale.** Viene posta in diagnosi differenziale una lesione soprassellare della linea mediana, tipo glioma ipotalamo-chiasmatico (deficit visivo e cefalea) o craniofaringioma (diabete insipido e deficit visivo) Vs adenoma pituitario (diabete insipido)

**Diagnosi e trattamento.** Viene effettuato intervento NCH di biopsia lesione. Diagnosi istologica di Germinoma *puro/non secernente* (negativi i marcatori fetoproteina e B-HCG plasmatici e liquorali). La stadiazione oncologica ha dimostrato una malattia localizzata (RMN spinale e citologia liquorale negative). Iniziata CT (SIOP-GCT 96 con Carboplatino 600 mg/m<sup>2</sup> /Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> × 3 giorni + Ifosfamida 1800 mg/m<sup>2</sup> per 5 g / Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> per 3 gg). Alla RMN di rivalutazione buona risposta alla chemioterapia. Ha inoltre effettuato radioterapia "total ventricle" 39 Gy in 22 frazioni + boost 14 Gy in 8 frazioni su lesione primitiva. Fine trattamento a Novembre 2009. Intrapresa terapia sostitutiva ormonale (Cortone acetato, DDVAP, Eutirox).

**Outcome.** Follow-up ad un anno: non segni di ripresa di malattia alla RMN cerebrale. Funzionalità visiva con marcato deficit acuità visiva (OS 3/10, OD percezione luce), Deficit concentrico del campo visivo, fundus con papilla marcatamente pallida (OD > OS) in un quadro di atrofia ottica. PEV con alterazione retino-corticale bilaterale (> Dx). Quadro endocrinologico: PC 75 KG (97 %ile),

Altezza 151 cm (5-10 %ile), soprappeso con pan-ipopituitarismo in terapia sostitutiva (+estrogenica). Non segni di sviluppo puberale (B2, Ph1). L'esame audiometrico ha dimostrato un'ipoacusia neurosensoriale bilaterale per le frequenze medio-alte.

**Discussione.** Segni di calo del visus associati a segni endocrinologici (diabete insipido ed anomalie dello sviluppo puberale) fanno sospettare una lesione sovrassellare/ ipotalamica. Una biopsia chirurgica è mandataria qualora i marcatori tumorali (anche su liquor) non risultino alterati. Una diagnosi di germinoma è possibile anche senza marcatori tumorali (germinoma puro o non secernente). Nel complesso gruppo dei tumori a cellule germinali, il germinoma puro è una neoplasia chemio-radiosensibile ed è associata ad una prognosi favorevole (con un PFS > 90% a 5 anni). Nonostante l'ottima prognosi in termini di PFS, l'outcome funzionale è spesso sfavorevole e gli effetti collaterali chemio-radioterapici a distanza devono essere sempre considerati, in particolare nei bambini piccoli.

## UN CASO DI ERITROBLASTOPENIA NEONATALE

A. Sau

Dipartimento di Ematologia, Ospedale Civile, Pescara

S.C. è un bimbo nato pretermine (34 settimane) per distacco placentare giunto alla nostra osservazione nel maggio 2010, all'età di 2 mesi, per anemia severa normocitica normocromica iporigenerativa. Gli accertamenti clinico-ematologici hanno evidenziato un quadro midollare di eritroblastopenia associata ad infiltrato linfocitario ed una positività della Polymerase Chain Reaction (P.C.R.) CMV-DNA su sangue (26000 copie/mL). Sono state escluse forme di anemia carenziale, emolitica e da infiltrazione midollare; sono risultate negative la P.C.R. per i restanti virus erpetici, il Parvovirus B19, gli esami in citogenetica ed il DEB-Test. È stata avviata terapia endovenosa con Ganciclovir alla dose di 10 mg/Kg/die per 15 giorni seguita dalla somministrazione orale alla dose di 20 mg/Kg/die per 6 settimane con negativizzazione della P.C.R. CMV-DNA.

La ricerca degli anticorpi anti-CMV nel sangue, urine e latte materno è risultata negativa e le 2 unità di emazie concentrate trasfuse subito dopo la nascita risultavano CMV-negative oltre che leucodeplete.

Al termine del trattamento antivirale il quadro ematologico non risultava variato per cui in agosto sono state avviate le indagini genetiche, tuttora in corso, per l'Anemia di Diamond-Blackfan. A distan-

za di 40 giorni circa dalla sospensione del farmaco antivirale è stata evidenziata nuovamente una positività della P.C.R. CMV-DNA (18098 copie/mL) per cui è stata riavviata la terapia orale con Ganciclovir seguita da rapida negativizzazione della P.C.R.

Il bimbo, attualmente di 6 mesi, effettua controlli periodici (l'ultimo emocromo mostra livelli di emoglobina pari a 8.3 mg/dL) e supporto trasfusionale eritrocitario al bisogno e mostra un normale accrescimento e nessuna alterazione morfologica.

- L'infezione da CMV può spiegare un'insufficienza eritroide che si protrae così a lungo

- Che ruolo ha la terapia antivirale con Ganciclovir nell'insufficienza midollare secondaria ad infezione da CMV nel periodo neonatale

Quali altre patologie dovremmo prendere in considerazione nella diagnosi differenziale

## IPOPLASIA MIDOLLARE TRANSITORIA IN PAZIENTE CON INFEZIONE MIDOLLARE DA EBV: CASO CLINICO

C. Alati

Divisione Ematologia Ospedali Riuniti, Reggio Calabria

**Metodo-paziente.** Sono state utilizzate metodiche di Real-Time PCR quantitativa e indagini citofluorimetriche.

B.D. è un bambino di 5 mesi giunto in osservazione per pancitopenia. Obiettivamente aspetto prostrato, importante mucosite del cavo orale con emorragie, angina tonsillare, adenopatie laterocervicali diametro 0,5 cm, non organomegalie. Principali dati emocromocitometrici: Hb 8 g/L, MCV 83, GB 3.440/mmc (N 20% L80%), PLT 80.000/mmc. Agli esami di laboratorio modesto incremento delle transaminasi.

L'aspirato midollare evidenziava numerosissime cellule disfatte. Si procedeva alla ricerca di virus (CMV, HHV6 e HHV8, EBV) mediante Real Time PCR quantitativa, che risultava positiva per EBV con un numero di copie pari a 80.000; assente risultava invece su sangue periferico. L'EBV in test microbiologici sulla madre risultava positivo per IgG a basso titolo. L'analisi citofluorimetrica su sangue periferico evidenziava riduzione in valore assoluto di tutte le popolazioni linfocitarie (T, B, NK). Effettuava una unica somministrazione di IgHD al dosaggio di 1 g/kg, con notevole miglioramento delle condizioni cliniche. La somministrazione di immunoglobuline veniva ripetuta dopo 28 giorni al dosaggio di 400 mg/kg, per potenziamento delle difese immunitarie, avendo evi-

denziato Rx torace sfumato addensamento broncopneumonico. Ad un controllo del centro dopo un mese emergeva: morfologia: midollo ipercellulato; assenza di megacariociti; presenza di alcuni precursori immaturi mieloidi ed eritroidi, di alcune cellule di tipo monocitoide, di una quota di ematogoni; quota linfoide pari al 80%. Citofluorimetria: espansione dei linfociti CD19= 68% CD20= 65% in normale differenziazione. L'analisi dei riarrangiamenti genici Ig/TCR mediante PCR non mostrava clonalità. La ricerca del virus di Epstein-Barr risultava negativa. Su sangue periferico le popolazioni linfocitarie B risultavano nei limiti della norma. L'aspirato midollare veniva ripetuto a tre e a sei mesi ed evidenziava progressiva riduzione della quota linfoide pari rispettivamente al 50% e al 33%. In particolare nel midollo effettuato al sesto mese erano presenti megacariociti, la serie mieloide discretamente rappresentata, solo la serie eritroide ridotta.

Il bambino al sesto mese dall'esordio godeva ottima salute, presentava obiettività negativa, l'emocromo risultava essere nella norma.

**Conclusioni.** L'EBV è un virus ubiquitario che infetta la maggioranza della popolazione; in alcuni casi si complica con la sindrome da emofagocitosi o con disordini linfoproliferativi. Nel caso in questione ha causato un'ipoplasia transitoria. La successiva espansione dei linfociti B ha fatto temere la comparsa di un disordine linfoproliferativo che è stato scongiurato nel tempo.

## INFEZIONE SISTEMICA DA MICOBATTERIO NON-TUBERCOLARE (MNT) IN BAMBINA AFFETTA DA LEUCEMIA LINFATICA ACUTA

N. Puma

Divisione Oncologia Pediatrica, Università Cattolica di Roma, Roma

**Introduzione.** I micobatteri non tubercolari sono raramente responsabili di infezioni nel bambino oncologico, sebbene possano determinare quadri invasivi a decorso invalidante. Formulare una rapida diagnosi non è agevole data la difficoltà dell'isolamento colturale e la rarità della malattia.

**Caso clinico.** Si tratta di una bambina affetta da leucemia linfatica acuta (LLA) rischio intermedio diagnosticata all'età di 11 anni che, durante la fase di mantenimento ad interim (protocollo AIEOP 2000) in remissione completa, ha presentato una sintomatologia caratterizzata da febbre e tosse. Radiologicamente presentava un impegno polmonare reticolo-micronodulare, aree di consolidamento bilobarie con progressiva cavitazione,

lesioni nodulari epatiche e linfadenopatie diffuse. La paziente presentava inoltre pancitopenia, alterazione degli indici di flogosi e di funzionalità epatica. Gli esami colturali e sierologici su sangue periferico, midollare e liquor sono risultati negativi, come anche la ricerca colturale e la PCR per Micobatteri su tutti i fluidi biologici e su agoaspirato di una lesione polmonare. Dopo 20 giorni di antibiotico terapia ad ampio spettro senza beneficio, è stata iniziata terapia con Claritromicina e Voriconazolo per 1 mese, con miglioramento clinico-radiologico. È stato dunque ripreso il trattamento chemioterapico completando la fase di Reinduzione (escludendo gli steroidi). Per la comparsa di prolungata pancitopenia, è stato eseguito aspirato midollare risultato negativo per recidiva di LLA e biopsia

osteo-midollare che mostrava una mielite granulomatosa. Gli esami colturali e la ricerca del genoma non mostravano micobatteriosi. Per il peggioramento del quadro respiratorio, considerata la diagnosi differenziale con la Granulomatosi Linfomatoide, è stata eseguita biopsia polmonare a cielo aperto. Nel decorso post-operatorio la paziente ha necessitato di ventilazione meccanica. Sono stati dunque intrapresi steroidoterapia ad alte dosi e trattamento antitubercolare su base empirica. La diagnosi è stata formulata grazie ad un'unica PCR per Micobatteri atipici positiva su un singolo granuloma a necrosi caseosa identificato istologicamente.

La terapia con Claritromicina, Etambutolo e Ciprofloxacina è stata protratta per 9 mesi. La chemioterapia è stata dun-

que definitivamente sospesa. Dopo un anno, si è osservata la scomparsa dell'infiltrazione granulomatosa alla biopsia osteo-midollare e delle lesioni epatiche. Permangono attualmente gli esiti radiologici polmonari ed un quadro restrittivo moderato alle prove di funzionalità respiratoria. La paziente è ora in remissione completa a 7 anni dall'esordio della LLA ed a 5 anni dalla grave complicanza infettiva.

*Conclusioni.* Nel sospetto clinico-radiologico di infezione sostenuta da micobatteri non-tubercolari è giustificato un atteggiamento diagnostico invasivo. Infatti, tale complicanza infettiva, seppur rara, può compromettere la sopravvivenza ed il percorso terapeutico dei pazienti oncologici.