

di **Loredana Marcovecchio** e **Giusy Ranucci**

Ipoglicemia associata a errori del metabolismo: il ruolo della Next Generation Sequencing

J Pediatr. 2018 Sep 5. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.050 [Epub ahead of print] (I.F. 3.890)

L'ipoglicemia è una importante causa di morbilità nella popolazione pediatrica, spesso associata a errori congeniti del metabolismo. Questi disturbi comprendono malattie genetiche eterogenee con una varietà di fenotipi clinici e biochimici, quali ipoglicemia iperinsulinemica, difetti di ossidazione degli acidi grassi, difetti della chetogenesi/chetolisi, glicogenosi, disordini del metabolismo glucidico e amminoacidopatie.

Numerosi geni sono implicati nella regolazione del metabolismo glucidico e ciò rende complessa la caratterizzazione delle basi genetiche di molti casi di ipoglicemia. Una diagnosi corretta e precoce è tuttavia fondamentale ai fini della pianificazione di terapie nutrizionali e farmacologiche specifiche.

Nel corso degli ultimi anni, la tecnologia del Next Generation Sequencing (NGS), o sequenziamento in parallelo, che consente la lettura multipla e parallela di singoli frammenti di DNA, è divenuta uno strumento essenziale per una diagnosi genetica rapida ed efficace, soprattutto in condizioni con eterogeneità genetica e fenotipi complessi.

In questo recente studio, Emanuela

Ponzi e colleghi, dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, hanno valutato il ruolo della NGS nella diagnosi genetica di bambini e adolescenti con ipoglicemia persistente. Per lo studio, sono stati arruolati 64 pazienti di età tra i 2 giorni e i 18 anni con storia di ipoglicemia (ipoglicemia sintomatica e/o glicemia <60 mg/dl o <50 mg/dl dopo test del digiuno). I pazienti sono stati inizialmente inquadrati in base alla storia clinica, ai dati di laboratorio e strumentali e sono stati suddivisi in 3 gruppi sulla base della probabilità di una diagnosi genetica: gruppo 1- singolo gene candidato (9/64); gruppo 2-multipli geni candidati (43 /64); e gruppo 3- nessun gene candidato (12/64).

Successivamente, è stata utilizzata la tecnologia NGS e su tutti i pazienti è stato testato un pannello genetico comprendente 65 geni ben specifici, che includevano 5 principali errori congeniti del metabolismo.

Una diagnosi genetica è stata confermata nel 78% dei pazienti con sospetto di un singolo gene candidato, nel 49% dei casi con più geni candidati e nel 33% senza alcun gene candidato. Il successo diagnostico è stato del 48% per l'iperinsulinemia ipoglicemica, 66% per difetti dell'ossidazione degli acidi grassi e difetti di chetogenesi, 59% per malattie da accumulo di glicogeno e altri disordini dei carboidrati e 67% per i disordini mitocondriali.

Nell'insieme questo studio sottolinea l'utilità della metodica NGS per la diagnosi genetica di casi di ipoglicemia associati a errori congeniti del metabolismo, permettendo di ottenere risultati in tempi più rapidi e con meno costi, rispetto a metodiche genetiche tradizionali, quali il sequenziamento genico singolo con metodica Sanger.

Una conclusione importante degli autori è relativa al ruolo di un team multidisciplinare che coinvolga pediatra, esperto di malattie metaboliche, genetista clinico, biologo per la corretta interpretazione dei dati genetici in relazione al fenotipo clinico e laboratoristico.

Manifestazioni gastrointestinali: una nuova 'red flag' per la malattia di Kawasaki?

Fabi M et al, PLoS One 2018 Sep 4;13(9):e0202658 (I.F. 2.766)

La malattia di Kawasaki (KD) è una vasculite sistemica febbrile, che colpisce soprattutto bambini al di sotto dei 5 anni. Si caratterizza per il coinvolgimento di vasi di medio e piccolo calibro in vari organi e tessuti, con rischio di sviluppare aneurismi periferici e coronarici in pazienti non trattati adeguatamente. Una diagnosi tempestiva è fondamentale, in quanto la somministrazione precoce di immunoglobuline per via endovenosa riduce notevolmente la frequenza delle anomalie coronariche. La diagnosi di KD è soprattutto clinica e può essere supportata da dati laboratoristici e strumentali. La presentazione clinica variabile e le numerose condizioni che entrano in diagnosi differenziale rendono la diagnosi spesso difficile e tardiva.

Manifestazioni gastrointestinali possono aversi in circa un 20-35% dei casi e possono complicare il quadro clinico e la diagnosi. A oggi non è chiaro se la presenza di manifestazioni gastrointestinali all'esordio possa associarsi a forme più gravi di KD. In questo studio Marianna Fabi dell'Ospedale S.Orsola-Malpighi di Bologna e colleghi hanno valutato se la presenza di manifestazioni gastrointestinali possa identificare un gruppo a maggior rischio di resistenza al trattamento con immunoglobuline e rappresentare un fattore di rischio per sviluppo di lesioni coronariche. Gli autori hanno condotto uno studio retrospettivo su 302 pazienti ricoverati per KD in 13 unità pediatriche nella regione Emilia Romagna, tra il 2000 e il 2015. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi in base alla presenza (n 106) o assenza (n 196) di manifestazioni gastrointestinali all'esordio. I principali risultati sono stati che i pazienti con manifestazioni gastrointestinali presentavano una stagionalità diversa della malattia, con presentazione soprattutto durante





l'inverno; la loro età alla presentazione era minore (28.4 vs 38.8 mesi), con una maggiore percentuale di casi diagnosticati al di sotto dei 6 mesi e 1 anno di età. Dal punto di vista laboratoristico, nella fase acuta, i pazienti con manifestazioni gastrointestinali avevano conta piastrinica più elevata e albuminemia minore mentre, nella fase subacuta, presentavano conta dei globuli bianchi più alta, mentre piastrine, globuli rossi e livelli di emoglobina erano più bassi. Il dato più rilevante è stato il riscontro di una associazione delle manifestazioni gastrointestinali con una maggiore probabilità di resistenza al trattamento con immunoglobuline e un rischio maggiore di sviluppare aneurismi coronarici. Nella casistica studiata, i fattori di rischio principali per lo sviluppo di aneurismi intestinali sono risultati: manifestazioni addominali, età inferiore a 6 mesi, resistenza al trattamento con immunoglobuline, trattamento ritardato e ridotta concentrazione di albumina nella fase acuta. Nonostante i limiti dello studio, dovuti alla valutazione retrospettiva dei casi e all'analisi di dati relativi solo a una regione italiana, tuttavia si tratta di risultati importanti che sottolineano come sintomi gastrointestinali all'esordio della KD, indipendentemente dalla loro gravità, rappresentano una 'red flag' nella definizione del rischio dei pazienti.

Comportamenti alimentari disturbati negli adolescenti con diabete di tipo 1

Cherubini V, et al, Int J Eat Disord. 2018 Jul 22. doi: 10.1002/eat.22889 [Epub ahead of print] (IF 3.567)

I comportamenti alimentari disturbati comprendono svariate forme, che vanno da regimi dietetici ristretti per perdere peso, binge eating, condotte di eliminazione (uso di lassativi, purghe), a quadri classici di anoressia e bulimia. Alcuni studi hanno dimostrato un rischio aumentato di comportamenti alimentari disturbati in adolescenti con diabete di tipo 1. La coesistenza di tali condizioni si associa a un controllo metabolico peggiore e maggior rischio di sviluppare complicanze associate al diabete. In questo recente studio di

popolazione cross-sectional, basato su una casistica di 163 adolescenti (11-20 anni) affetti da diabete di tipo 1, reclutati dal registro del diabete della regione Marche, i ricercatori hanno esaminato fattori di rischio clinici, metabolici e socioeconomici associati a comportamenti alimentari disturbati. I partecipanti sono stati sottoposti a screening con la versione italiana del Diabetes Eating Problem Survey (DEPS-R), uno strumento di screening per alimentazione disordinata specifico per il diabete. Tra i 163 adolescenti inclusi nell'analisi, la prevalenza di screening positivo per il comportamento alimentare disordinato, definito da un punteggio ≥ 20 al DEPS-R, è risultato del 27% nei ragazzi e del 42% nelle ragazze. Fattori associati a un profilo DEPS-R-positivo sono stati: presenza di sovrappeso od obesità, scarsa attività fisica, basso livello socio-economico, frequente omissione delle iniezioni di insulina e scarso controllo metabolico (emoglobina glicosilata $> 7\%$). Allarmante il dato che la presenza di obesità si associava a un rischio sei volte maggiore di DEPS-R-positivo. Questi dati sottolineano la necessità di esaminare gli adolescenti con diabete di tipo 1 per comportamenti alimentari disordinati. Inoltre, sostengono l'importanza dell'assistenza multidisciplinare, incluso il supporto della salute mentale, nella gestione di malattie croniche pediatriche come il diabete, e il ruolo fondamentale della promozione dell'attività fisica. Le ricerche future dovrebbero concentrarsi sullo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche dei disordini alimentari negli adolescenti e anche nei bambini più piccoli con diabete di tipo 1 per prevenire le complicanze a essi associate.

Il ruolo del microbiota intestinale nell'allergia al latte vaccino non-IgE mediata

Berni Canani R et al, Sci Rep 2018 Aug 21;8(1):12500 (I.F. 4.122)

L'allergia al latte vaccino è una delle più comuni allergie alimentari con esordio precoce, e può essere IgE o non-IgE mediata (circa un terzo dei casi). Bambini

che sviluppano allergia al latte vaccino nel primo anno di vita sono a rischio di sviluppare altre manifestazioni atopiche o altre condizioni croniche immuno-mediate successivamente. Pertanto, una caratterizzazione di questa condizione e interventi preventivi e terapeutici precoci sono di primaria importanza. Nel corso degli ultimi anni, il microbiota intestinale è stato oggetto di numerosi studi e alterazioni della sua composizione e funzione, così come anomalie nella produzione di metaboliti da parte della flora intestinale, sono stati ipotizzati e talora associati allo sviluppo di varie patologie, incluse le allergie. In questo recente studio, Roberto Berni Canani, dell'Università di Napoli Federico II, e colleghi hanno valutato la composizione del microbiota intestinale e la produzione di butirato (un acido grasso a catena corta) in 46 bambini affetti da allergia al latte vaccino non-IgE mediata. Gli autori hanno anche valutato l'effetto del trattamento con formula altamente idrolizzata da sola o in combinazione con il *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) sulla flora intestinale. Gli stessi autori in un precedente lavoro avevano effettuato simili valutazioni in bambini con allergia al latte vaccino IgE-mediata. Il principale risultato è stato che i bambini con allergia non-IgE mediata, così come coloro con forme IgE-mediata, presentano una disbiosi intestinale caratterizzata da aumento di specie batteriche quali *Bacteroides* e *Alistipes*. Interessante il dato che il trattamento con formula idrolizzata, soprattutto se associata a LGG, determinava un miglioramento della disbiosi e della produzione di butirato. Nell'insieme questi dati sono di particolare interesse, perché sottolineano il ruolo della flora intestinale come una possibile componente implicata nell'allergia al latte vaccino e fornisce dati importanti per future strategie preventive e terapeutiche. Naturalmente è necessario replicare questi dati in casistiche più ampie seguite nel tempo per avere dati più certi sul rapporto causa-effetto e sui potenziali benefici del trattamento con formula idrolizzata e LGG a lungo termine.