

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (2° parte)

TABIANO XXVII: VISSI D'ARTE

Astenia degli arti inferiori e deficit della deambulazione: l'anamnesi e l'esame obiettivo prima di tutto! Due immagini a confronto

Chiara Zavattero¹, Silvia Ciancia¹, Elisa Caramaschi², Lorenzo Iughetti^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

2. Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Introduzione

“Mamma, ho male!”. Quante volte i bambini riferiscono sintomatologia algica perché non conoscono altri termini con cui descrivere quello che percepiscono. Per interpretare il sintomo dobbiamo quindi percorrere vie alternative, servendoci dell'aiuto dei genitori, dell'esame obiettivo, degli esami laboratoristici e strumentali e magari del confronto con altri specialisti del settore.

Caso clinico 1

XY, 7 anni, veniva condotto presso l'Accettazione pediatrica del Policlinico di Modena per febbre (max 40°C), algie agli arti inferiori e difficoltà alla deambulazione esordite da circa 5 giorni. Non venivano riferiti traumatismi recenti. A due giorni dalla comparsa dei sintomi il bambino era stato visitato dal curante che, alla luce della clinica (iperemia faringo-tonsillare) e di un tampone faringeo positivo per SBEGA, prescriveva antibiotico-terapia con Amoxicillina. Nei giorni successivi scompariva la febbre senza però alcun miglioramento della sintomatologia algica agli arti inferiori, che, anzi, era descritta in peggioramento fino al rifiuto della deambulazione. Per questo motivo il bambino veniva presso la nostra Accettazione pediatrica. Alla visita si riscontravano iperemia faringo-tonsillare e lieve edema bilaterale delle articolazioni femoro-tibiali con limitazione algica alla mobilizzazione attiva e passiva delle stesse. Il bambino manteneva la postura eretta solo in appoggio agli oggetti circostanti, non riusciva a sollevarsi in piedi da terra in modo autonomo e deambulava a fatica, preferibilmente sulla punta dei piedi con antero-flessione del tronco. Alla palpazione dei muscoli degli arti superiori ed inferiori non veniva evocato dolore. L'esame obiettivo neurologico, eseguito all'ingresso e ripetuto più volte nel corso del ricovero, era sempre risultato negativo per deficit sensoriali, deficit di forza, alterazioni del trofismo muscolare e dei ROT. Il bambino riferiva gonalgia bilaterale e talvolta un dolore agli arti inferiori descritto come una “macchia nera” che scendeva dall'anca lungo la faccia laterale degli arti. In anamnesi risultava un precedente episodio di artralgia transitoria agli arti inferiori risalente a 7 mesi prima, non correlato ad infezioni delle alte vie aeree e senza chiara localizzazione, risoltosi con terapia analgesica e antinfiammatoria (paracetamolo + ibuprofene). Due mesi dopo era stata eseguita una valutazione ortopedica che descriveva piede cavo valgo bilaterale e dava indicazione all'uso di tutori

specifici in caso di deambulazione prolungata. Il bambino veniva quindi ricoverato, e abbiamo proseguito la terapia antibiotica ed impostato terapia antinfiammatoria a orari con ibuprofene. Come approfondimento diagnostico (nel sospetto di artrite post-streptococcica, sindrome di Guillain-Barré, mielite/mielopatia, osteomielite/necrosi) abbiamo eseguito:

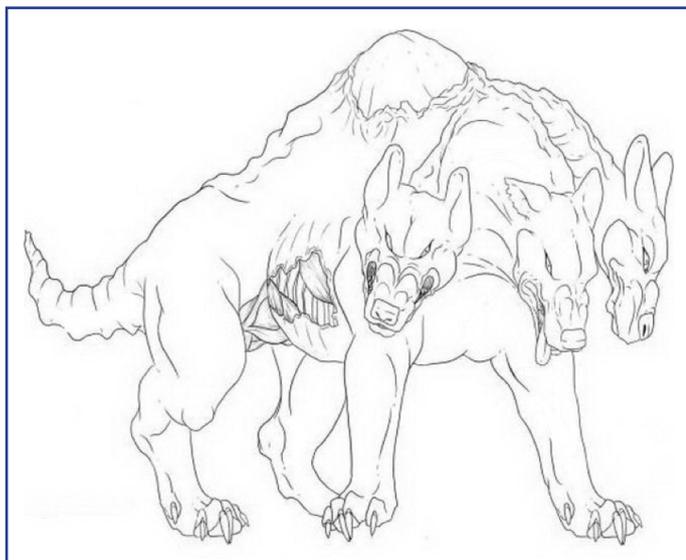
- esami ematochimici: emocromo, elettroliti, funzionalità epato-renale, VES, C3, C4, CPK ed LDH nella norma, PCR 3,3 mg/dl, TAS 256 IU/ml;
- indagini sierologiche per CMV, EBV, Parvovirus B19, HSV1-2: negativi per infezione recente o pregressa;
- EMG dei nervi ulnare, radiale, peroneo, tibiale motorio e surale sensitivo: negativa per alterazioni della velocità di conduzione sensitiva e motoria;
- consulenza ortopedica che escludeva problematiche di pertinenza chirurgica;
- ecografia dell'addome che non riscontrava masse addominali.

Nel sospetto di una patologia di tipo funzionale abbiamo coinvolto i neuropsichiatri infantili (NPI) che hanno osservato il bambino giocare nella ludoteca del reparto, hanno svolto un colloquio con la madre ed il bambino ed hanno sottoposto alla madre il test CBCL (Child Behaviour Checklist). Dall'approfondimento anamnestico familiare condotto con la madre è emerso che circa 3 anni prima, quando XY aveva 4 anni, il padre del bambino era andato incontro ad un'emorragia cerebrale da rottura aneurismatica, cui era seguito un ricovero riabilitativo di circa 4-5 mesi. Il successivo recupero era stato buono: gli esiti più rilevanti riguardavano la motilità fine delle mani e la memoria retrograda. XY e sua sorella maggiore erano quindi stati lontani dal padre per circa 3 mesi, rivedendolo solo una volta riacquisita la deambulazione autonoma, un linguaggio scorrevole e buona parte della memoria retrograda. Veniva quindi posta diagnosi di Disturbo Somatoforme. Durante il colloquio con i NPI, XY ha preferito utilizzare il disegno come canale comunicativo e la madre ha riferito che in questo XY si ispirava al padre, l'artista di casa. Nei suoi disegni XY ritraeva animali mostruosi da lui nominati con vividi epiteti (**Figura 1**) e raccontava sogni tormentati in cui ricorreva il tema della limitazione all'uso delle gambe, inferta magicamente da personaggi fantastici. XY è stato quindi dimesso con un programma di valutazione e follow-up NPI territoriale (attualmente appena avviato). All'atto della dimissione XY era apiretico e la sintomatologia era migliorata, pur persistendo incertezza nel mantenimento della postura eretta e nella deambulazione, condotta con il sostegno della mamma.

Caso clinico 2

XXX, 6 anni, veniva trasferita presso il nostro reparto da un centro periferico dove era giunta per dolore al rachide lombo-sacrale associato a parestesie alle estremità e disturbi dell'equilibrio. Tali sintomi erano insorti in concomitanza di alcuni episodi di vomito, comparsi due giorni prima. Non veniva riferita altra sintomatologia. All'esame obiettivo si riscontravano lieve ipostenia degli arti inferiori, ROT assenti agli arti inferiori ed ipo-evocabili agli arti superiori, atassia, segno di Romberg positivo, instabilità alla marcia. In anamnesi non risultavano traumi recenti: nel cor-

Figura 1. Esempio di un disegno simile a quelli realizzati da XY



so della settimana precedente si erano però verificati tre episodi di improvvisa perdita dell'equilibrio con caduta a terra. L'anamnesi patologica remota e l'anamnesi familiare erano negative per malattie neurologiche o altre patologie di rilievo. Sulla base dei riscontri clinico-anamnestici abbiamo quindi effettuato:

- esami ematici (emocromo, funzionalità epatorenale, elettroliti, assetto coagulativo): nella norma;
- RMN spinale: minimo enhancement di alcune radici della cauda equina (flogosi?) (Figura 2);
- esame chimico-fisico su liquor (prelevato con rachicentesi): protidorrachia (99 mg/dl) in assenza di pleiocitosi (dissociazione albumino-citologica).

Nel sospetto di Sindrome di Guillain Barré abbiamo quindi prontamente avviato la terapia con due dosi di IVIG (1g/kg ad infusione lenta), cui conseguiva il miglioramento della lombalgia e dell'ipostenia agli arti inferiori. A terapia avviata, abbiamo eseguito un'EMG che ha confermato l'ipotesi diagnostica iniziale (\uparrow latenza motoria distale, \downarrow ampiezza del potenziale d'azione motorio (MAP), aspetto disperso del potenziale prossimale e rallentamento della velocità di conduzione motoria (VCM) dei nervi peroneo e ulnare sinistri e tibiale destro) (Figura 3). La ricerca di anticorpi anti-gangliosidi (IgG ed IgM) è invece risultata negativa. Dalle indagini sierologiche sono emersi segni di un'infezione da EBV in atto (IgM +/ IgG -) e di una possibile coinfezione o recente infezione da VZV (IgM+/IgG++), Adenovirus ed Enterovirus (IgM-/IgG+), riscontri compatibili con l'eziologia post-infettiva della poliradicolo-neuropatia di Guillain Barré. Con la terapia impostata abbiamo osservato un completo recupero di una normale funzionalità motoria degli arti inferiori.

Diagnosi differenziale

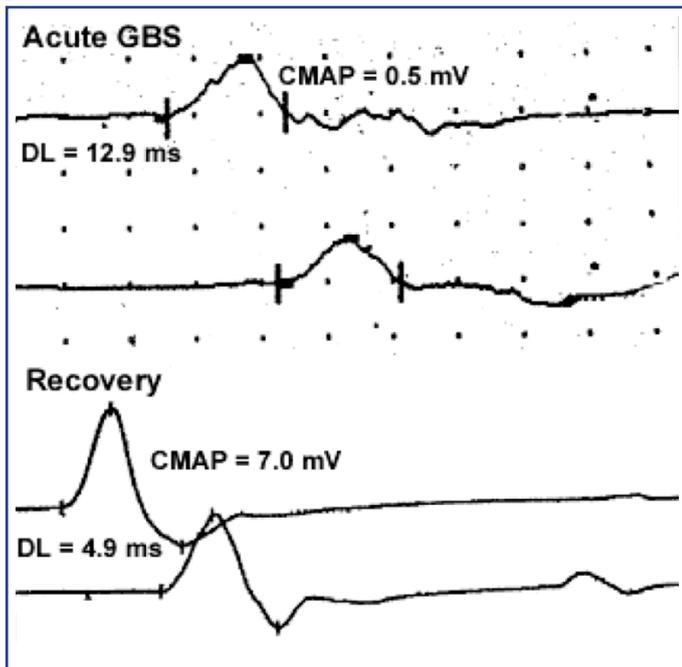
L'esordio acuto di astenia agli arti inferiori e il conseguente deficit della deambulazione e dell'equilibrio richiede un'attenta valutazione di diagnostica differenziale. In primis spicca il ruolo dell'anamnesi, seguita dall'esecuzione di un esame neurologico (EON) completo, che esplori i possibili segni di patologia del SNC [1-2]. Un paziente che riferisca parestesie e debolezza degli arti inferiori, il cui EON riscontri flaccidità e ipo/areflessia con progressione disto-proximale, suggerisce la diagnosi di Sindrome

di Guillain Barré. La conferma diagnostica deriva dall'esame chimico-fisico del liquor (proteinorrachia e normale conta cellulare), dalla ricerca di bande oligoclonali su liquor e siero (positiva), dalla ricerca su siero di anticorpi anti-gangliosidi 1 e 2 (positiva), dalla RMN del midollo spinale (flogosi delle radici nervose) e dall'EMG (ritardo nella conduzione nervosa) [3]. Il riscontro di CPK aumentate depone per la diagnosi di miosite (generalmente post-infettiva). Il sospetto di paralisi periodica familiare (PPF), nasce invece dal riscontro di ipokaliemia associata a familiarità positiva per tale patologia. Attualmente sono più rare le diagnosi di botulismo e poliomielite. Il sospetto di encefalomielite, mielite post-infettiva o mielopatia trasversa nasce da un'anamnesi positiva per lesioni traumatiche del midollo spinale e dal riscontro obiettivo di segni midollari o di coinvolgimento cerebrale (paralisi spastica). Qualora il deficit della deambulazione sia correlato a prevalente sintomatologia dolorosa, è necessario escludere patologie di natura ortopedica (artrite

Figura 2. RM spinale da Sindrome di Guillain Barré: enhancement di alcune radici della cauda equina



Figura 3. Tracciato EMG da Sindrome di Guillain Barré: fase acuta e fase di recupero (GBS = Sindrome di Guillain Barré; CMAP = potenziale d'azione motorio)



settica, osteomielite, osteonecrosi) [1-2]. Quando la clinica e le indagini strumentali e laboratoristiche risultano negative e non ci consentono di identificare una patologia organica, ci dovremo indirizzare verso una causa psicogena [4].

Conclusioni

Se la clinica non ci convince ed il sintomo non trova un correlato organico, l'approfondimento anamnestico ed il confronto con altri specialisti possono condurre alla chiave di volta. La scelta delle indagini strumentali deve sempre essere guidata dai riscontri clinici, secondo un chiaro percorso di diagnostica differenziale. Nei casi di più difficile interpretazione, il nostro invito è quello di osservare il comportamento dei bambini e di considerare anche la loro storia socio-familiare, così da poter costruire il percorso diagnostico-terapeutico più adatto al nostro paziente.

Bibliografia

1. Torricelli RPJE. "Acute muscular weakness in children". *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(4):248-254
2. Vasconcelos MM, Vasconcelos LGA, Brito AR. "Assesment of acute motor deficit in the pediatric emergency room" *J. Pediatr (Rio 3)*. 2017.
3. Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, et al. "Pediatrics di Nelson". Elsevier, 19° edizione, 2012.
4. Aliverti R. "I disturbi somatomorfi: Un protocollo di azione comune tra pediatra e neuropsichiatra infantile" (*Medico e Bambino* 2004; 23:373-376)

Corrispondenza

chiara.zavattero@gmail.com

Una trombosi A-nemica

Maria Amato; Federica Leone; Elisa Caramaschi; Lorenzo Iughetti

Dipartimento integrato materno-infantile; Unità operativa di Pediatria; Università degli studi di Modena e Reggio Emilia.

Caso clinico

C.I. di anni 3, accesso in Pronto Soccorso pediatrico per febbre e calo dell'alimentazione da due giorni. In terapia antibiotica dal giorno precedente l'accesso, con amoxicillina e acido clavulanico su prescrizione del curante. Diuresi attiva, alvo chiuso alle feci da due giorni. Anamnesi patologica remota personale e familiare priva di patologie di rilievo. Non allergie a farmaci e alimenti note. Vaccinazioni eseguite secondo calendario vaccinale. All'arrivo in pronto soccorso pediatrico il bambino presentava i seguenti parametri vitali: SpO₂ 100%, FC 159 bpm, PA 100/55 mm/Hg. La TC rilevata risultava pari a 38,9°C. All'esame obiettivo C.I. si presentava in discrete condizioni generali, vigile al richiamo ma abbattuto, modesto rigor nuchalis. Agli esami ematici richiesti in urgenza: Hb 5 g/dl, Htc 17,3%, GB 20.42 migl/mmc, PLTs 616.000, glicemia 113 mg/dl, Na 133 mEq/L, PCR 3.8 mg/dl, creatinina 0.42 mg/dl. Nel sospetto di sanguinamenti in atto, venivano eseguiti ecografia addominale, radiografia del torace (risultati nella norma) e TC encefalo. Quest'ultima mostrava estesa area ipodensa in sede cortico-sottocorticale temporo-parieto-occipitale ed insulare posteriore a destra, responsabile di marcato effetto massa sulle strutture adiacenti, con segni di ernia subfalcina, transtentoriale discendente ed uncale destra e segni di infarcimento emorragico contestuali e stravaso ematico subaracnoideo. A seguire, veniva eseguito approfondimento con RMN mostrante un quadro compatibile con trombosi del seno trasverso destro ed estesa area di alterazione di segnale cortico-sottocorticale in sede temporo-parieto-occipitale con effetto massa. Visto lo scadimento progressivo delle condizioni generali del bambino con tendenza alla desaturazione, il bambino veniva ricoverato in terapia intensiva; quindi intubato, con monitoraggio della pressione intracranica e conseguente inizio di terapia antiedemigena. Venivano eseguite trasfusioni di emoderivati fino a normalizzazione del quadro anemico. Nel sospetto di encefalite, eseguita terapia antibiotica e antivirale ad ampio spettro. Dagli esami infettivologici di approfondimento, emergeva unicamente elevata viremia per CMV e sierologia compatibile con recente infezione, per cui veniva intrapresa terapia con ganciclovir. Venivano, inoltre, eseguiti esami di approfondimento per escludere patologia discoagulativa, disordini del sistema immunitario, alterazioni dell'assetto nutrizionale, emoglobinopatie, senza riscontro di alterazioni significative. L'elettroencefalogramma mostrava un quadro di coma alfa-theta con marcato ipovoltaggio nelle aree della lesione encefalica radiologicamente documentata; per il riscontro di foci di P perilesionali e nelle aree omotrope controlaterali veniva impostata terapia con Levetiracetam endovena. Al tentativo di estubazione I. presentava dispnea inspiratoria e, all'indagine fibroscopica, immobilità aritenoidea con corde vocali normoconformate ma immobili in posizione intermedia per cui veniva posizionata cannula tracheostomica. Per il progressivo miglioramento delle condizioni cliniche con riacquisizione della postura eretta autonoma e del controllo del capo con lieve ipostenia del lato sinistro, veniva trasferito in pediatria.

Durante la degenza, il miglioramento riscontrato alle valutazioni otorinolaringoiatriche ha consentito il divezzamento dalla cannula tracheostomica con graduale ripresa della funzionalità verbale e motoria, grazie a riabilitazione logopedica e fisioterapica. La RMN di controllo documentava ricanalizzazione del seno trasverso destro con notevole miglioramento del quadro progressivo. Il bambino è stato dimesso con diagnosi di lesione temporo-parieto-occipitale destra ischemico-emorragica da trombosi del seno trasverso e disposizione di stretto follow-up neurologico.

Discussione

L'incidenza delle trombosi venose del seno trasverso (TVSC) in età pediatrica è pari a 0.4-0.7/100.000 bambini all'anno [1], più del 40% di queste si verifica nel periodo neonatale [2]. I seni venosi si trovano nello spazio subaracnoideo. La trombosi all'interno del sistema venoso provoca ostruzione del flusso, congestione venosa con conseguente aumento della pressione idrostatica capillare ed edema per passaggio di fluido nell'interstizio. Un persistente aumento della pressione idrostatica può causare la diapedesi dei globuli rossi e, se quest'ultima diventa superiore alla pressione arteriosa, può verificarsi una riduzione dell'afflusso arterioso con conseguente ischemia. Circa il 40% di tutti i pazienti con trombosi dei seni presenta un infarto emorragico, ancor prima dell'inizio del trattamento anticoagulante (quest'ultimo non rappresenta, dunque, la causa di emorragia post-trombotica nella totalità dei casi). Le presentazioni cliniche sono molto variabili e aspecifiche, ad andamento tipicamente graduale. I neonati spesso presentano encefalopatia e convulsioni, i bambini presentano più spesso sintomi suggestivi di ipertensione intracranica quali cefalea, papilledema, diplopia secondaria a paralisi del sesto nervo cranico o deficit focali acuti. Convulsioni, letargia e confusione sono comuni. La neuropatia ottica è un effetto secondario all'ipertensione endocranica in corso di TVSC, spesso misconosciuto. I fattori di rischio della TVSC possono essere di varia natura: condizioni protrombotiche di natura ereditaria (mutazione del gene 20210A della protrombina) o acquisita (anticorpi antifosfolipidi), farmaci protrombotici (asparaginasi, contraccettivi orali) e patologie pediatriche comuni quali anemia ferro-privata; altre patologie sistemiche quali leucemia, malattie infiammatorie intestinali e sindrome nefrosica. L'anemia in particolare è frequentemente osservata nei bambini con TVSC anche se i meccanismi fisiopatologici alla base non sono completamente noti. In particolare, anemia microcitica e sideropenica sono quelle più frequentemente descritte in associazione a trombocitosi [3]. Casi di TVSC sono stati riportati anche in pazienti affetti da anemie croniche, quali anemia emolitica, sindrome di Evans, β -talassemia major e anemia falciforme. La diagnosi di anemia andrebbe sempre esclusa, sebbene possa risultare misconosciuta a causa di una condizione di emoconcentrazione relativa (soprattutto in corso di disidratazione) o di una ferritina falsamente elevata in acuzie. La disidratazione è un altro importante fattore di rischio trattabile, spesso secondaria a gastroenterite, sindrome nefrosica o scarso apporto orale di liquidi e malnutrizione. Patologie comuni quali meningite e diabete possono esitare in TVSC. Quest'ultima può anche rappresentare una complicanza di traumi cranici, soprattutto se accompagnati da frattura teca- le, procedure neurochirurgiche, patologie infettive parassitarie a carico del SNC (malaria, neurocisticercosi). Infine l'occlusione delle vene giugulari e la conseguente stasi prossimale possono esitare in TVSC. Nel neonato lo stato di fusione incompleta delle

suture craniche potrebbe determinare la distorsione meccanica dei seni venosi sottostanti durante il parto, oppure durante la vita extra-uterina l'osso occipitale nella posizione supina potrebbe determinare una compressione del seno sagittale posteriore. La diagnosi richiede esami radiologici approfonditi. L'esame più sensibile è l'angio-risonanza. In caso di impossibilità di esecuzione di quest'ultima, la tomografia computerizzata, sebbene meno specifica, risulta ugualmente valida come esame da eseguire in prima istanza. Se il sospetto è motivato e i reperti di risonanza e tomografia risultano non patologici, può essere utile considerare l'esecuzione di un'angiografia cerebrale. Il trattamento iniziale del bambino che si presenta all'attenzione del pediatra con sintomi suggestivi di TVSC consiste nella stabilizzazione del quadro. Una volta stabilizzato il paziente, bisogna intervenire per prevenire o ridurre l'erniazione cerebrale, con la somministrazione di mannitolo endovena o chirurgicamente (ad esempio attuando una decompressione mediante emicraniectomia). Non è stata ancora accertata l'efficacia dell'impiego di corticosteroidi in fase acuta. La somministrazione di acetazolamide per via orale è considerata una buona alternativa nella riduzione dell'ipertensione endocranica. Una volta identificata la causa di TVSC è necessario impostare un piano terapeutico. La terapia anticoagulante gioca un ruolo importante e l'evoluzione emorragica degli infarti venosi non è una controindicazione assoluta all'impiego di questa (non essendovi talvolta necessariamente un nesso causale tra le due). La durata ottimale del trattamento anticoagulante in corso di TVSC è di circa sei mesi, sebbene la ricanalizzazione documentata radiologicamente a tre mesi dall'episodio, consenta di proseguire anche con un trattamento discontinuo. Nel neonato la terapia anticoagulante è tuttora controversa. I bambini con fattori di rischio documentati richiedono un trattamento continuativo [4]. Può essere tentata la trombolisi endovascolare mediante somministrazione in situ di enzimi trombolitici, quale l'urochinasi, e concomitante aspirazione meccanica del trombo. Non è stata dimostrata la superiorità di questo tipo di intervento rispetto all'impiego della terapia anticoagulante orale, tuttora la più impiegata nei casi di TVSC. La trombolisi endovascolare è, inoltre, una procedura altamente indaginosa, da riservare a pazienti con cattiva prognosi.

Bibliografia

1. deVeber G, Andrew M, Adams C. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001;345:417-423
2. Lynch JK, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13:499-505.
3. Maguire JL., deVeber G., Parkin P.C. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics.* 2007;120:1053-1057.
4. Kirton A, deVeber GA. Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 2vol-set, 20th edition

Corrispondenza

mariaamato11@gmail.com

“Non è mai come sembra!”

Maria Muscarà¹, M. Maltese¹, G.Pisi², Carlo Caffarelli^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Parma
2. Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma

Caso clinico

MF.N. 12 aa è giunto ripetute volte presso la nostra attenzione per episodi ricorrenti di pancreatite.

Anamnesi familiare: dati anamnestici familiari non reperibili, ragazzo adottato.

Anamnesi patologica remota: riferita exeresi di emangioma al collo all'età di 3 mesi, intervento di orchidopessi all'età di 6 anni, adenotonsillectomia all'età di 10 anni. Da Luglio 2014 ha presentato diversi ricoveri presso il reparto di clinica pediatrica di Parma per pancreatite. La sintomatologia era sempre caratterizzata da dolore ai quadranti addominali superiori irradiato posteriormente a cintura contestualmente all'aumento di lipasi ed amilasi e febbre; quadro ecografico che rilevava pancreas aumentato di volume e disomogeneo a livello della coda, con lieve edema in posizione cefalica e dilatazione del Wirsung.

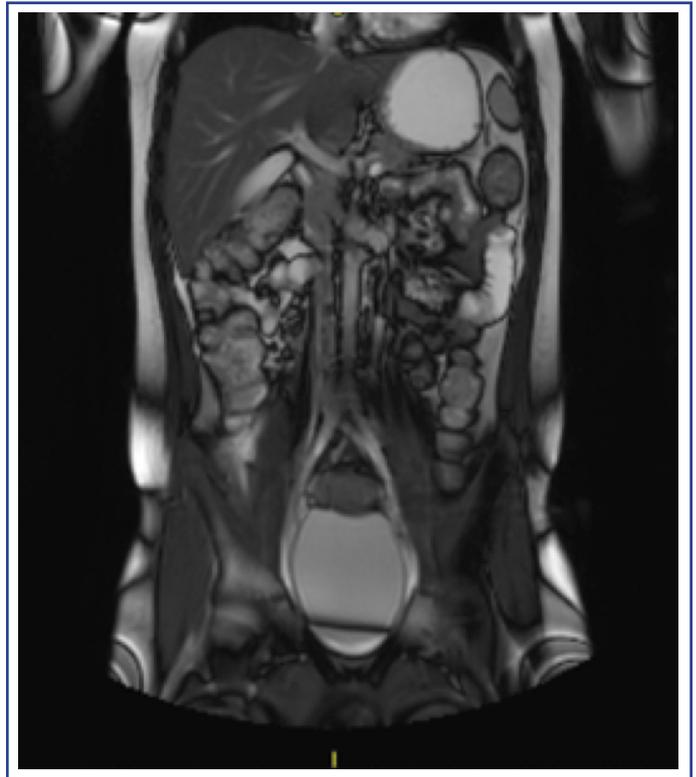
Durante i ricoveri veniva impostato digiuno, mantenendo inizialmente supporto di liquidi per via endovenosa (e.v.) mediante soluzioni glucoeletrolitiche bilanciate, in seguito nutrizione parenterale mediante PICC e contestualmente terapia con somatostatina, omeprazolo, antibioticotierapia tutti ev.

Gli esami strumentali eseguiti sono stati: TAC addome, Ecografie addominali, Eco-endoscopia, Colangio-RMN (**Figura 4**) (tutti mostravano quadri di parcreatite), SOF, ricerca parassiti e virus nelle feci e coproculture tutti risultati negativi. In occasione del terzo ricovero sono stati eseguiti esami genetici: ricerca della mutazione del gene SPINK1 risultata negativa e ricerca della mutazione del gene CFTR con riscontro di genotipo eterozigote composto per le mutazioni patologiche G1069R, W57G compatibile con la diagnosi di fibrosi cistica. N. esegue regolarmente i controlli clinici, ematici e strumentali c/o gli ambulatori del centro fibrosi cistica di Parma che prevedono: visite di controllo, ogni 3 mesi (i controlli variano in base alle condizioni cliniche del paziente), spirometrie ogni 3 mesi (variano in base alle condizioni cliniche del paziente), esami ematochimici e colturali (escreato), ecografia addome, Rx-torace, TAC-torace ogni 2-3 anni (in base alle condizioni cliniche del paziente), visite endocrinologiche e diabetologiche, visite otorinolaringoiatriche. Attualmente il ragazzo esegue terapia continuativa con: supplementazione vitaminica con DKX compresse, reidratanti orali, EFFECI OIL, esomeprazolo. Al bisogno (in caso di eventi infettivi acuti) intraprende terapia con: amoxicillina + acido clavulanic, Lactogermine plus, paracetamolo al bisogno.

Discussione

La fibrosi cistica (FC) è la più frequente malattia genetica grave ad andamento evolutivo nella popolazione caucasica (in Italia incidenza pari a 1:4.480 nati vivi). E' una patologia ereditaria monofattoriale ad ereditarietà autosomica recessiva. Si tratta di una malattia multisistemica che colpisce le ghiandole esocrine determinando principalmente malassorbimento intestinale dovuto ad insufficienza pancreatica. In seguito all'ostruzione delle piccole vie aeree da parte di secrezioni bronchiali particolarmente dense,

Figura 4. RMN addominale



provoca anche compromissione del parenchima polmonare che si manifesta con diversi quadri clinici. La FC è causata da mutazioni del gene CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) situato sul cromosoma 7q, che codifica per una proteina denominata CFTR, composta da 2 domini transmembrana che formano il canale per il cloro. Ad oggi sono state identificate più di 1.800 mutazioni delle quali la più frequente è la delF508. Sulla base dei meccanismi molecolari che portano alla disfunzione della proteina CFTR distinguiamo 6 classi di mutazioni che si manifestano con quadri clinici differenti. Le forme classiche e severe di FC sono caratterizzate da mutazioni su entrambi gli alleli che causano insufficienza pancreatica e compromissione multisistemica con conseguente prognosi peggiore. Le mutazioni di classe IV-V-VI sono definite lievi, associate a residua funzione della proteina, con sintomatologia più lieve e prognosi migliore [1]. La proteina CFTR è espressa ubiquitariamente sulla superficie apicale delle cellule epiteliali ed ha la funzione di canale del cloro; determina la corretta idratazione delle superfici mucose grazie al corretto scambio di cloro e sodio. Il difetto della proteina causa un eccessivo riassorbimento di sodio ed una ridotta secrezione di cloro a livello delle cellule degli epitelii secernenti, con conseguente formazione di secrezioni mucose particolarmente dense e spesse che ostruiscono i dotti ghiandolari, causando il progressivo ed ingravescente danno d'organo [1]. Gli organi più frequentemente colpiti dalla patologia sono: polmoni, pancreas, fegato, intestino e dotti deferenti. A livello polmonare si assiste ad una precoce colonizzazione batterica causata da secrezioni disidratate ed ispessite e compromissione delle clearance mucociliari. I principali microrganismi che colonizzano le vie aeree dei pazienti con FC sono: S. aureus, H. influenzae, P. aeruginosa, B. cepacia. L'infezione e l'infiammazione cronica che si crea causa la formazione di bronchiectasie che evolvono nel tempo causan-

do insufficienza respiratoria. Le complicanze acute sono: pneumotorace, atelettasie ed emottisi. Il sintomo classico della malattia polmonare è la tosse che varia, da secca a produttiva, con espettorazione densa, purulenta e continua [1-3]. Sono inoltre interessati, con differente gravità, il pancreas, il sistema epatobiliare e l'intestino. L'insufficienza pancreatica è presente nell'80% dei pazienti, ha un esordio precoce (entro il primo anno di vita) ed è generalmente correlata alla presenza di un genotipo severo, comporta malassorbimento dei nutrienti e deficit energetico con malassorbimento dei grassi, steatorrea e deficit di vitamine liposolubili. L'insufficienza pancreatica richiede una supplementazione di enzimi pancreatici da assumere ad ogni pasto. Inoltre i pazienti di solito seguono un regime dietetico ipercalorico. Circa il 10% dei pazienti FC con sufficienza pancreatica possono presentare come complicanza gastrointestinale una pancreatite acuta ricorrente, che si instaura quando il rallentamento del flusso è tale da determinare un'ostruzione dei dotti pancreatici con conseguente attivazione intrapancreatica del tripsinogeno. La compromissione del pancreas endocrino è più tardiva e viene rilevata mediante test da carico orale di glucosio (OGTT) [2]. L'intestino è anche un organo coinvolto. Alla nascita, circa il 15% dei pazienti affetti da FC presenta ileo da meconio; una forma di occlusione intestinale causata da materiale fecale ispessito accumulatosi in epoca prenatale. In età adolescenziale e adulta possono verificarsi quadri di sub-occlusione intestinale per presenza di fecalomi (DIOS). Nel 98% dei maschi adulti affetti da FC sono presenti anomalie dell'apparato riproduttivo caratterizzati da agenesia bilaterale dei vasi deferenti, azoospermia, ridotto volume dell'eiaculato e conseguente sterilità. Nelle donne l'infertilità è meno frequente correlata ad una maggiore viscosità del muco cervicale [2-3]. La diagnosi di FC viene posta in base alla presenza di sintomi e segni clinici suggestivi, storia familiare e presenza di almeno 2 valori del test del sudore patologici per età a cui si associano, a livello genetico, due mutazioni causali di malattia sul gene CFTR. I test diagnostici di fibrosi cistica sono: diagnosi prenatale mediante villocentesi o amniocentesi, screening neonatale, test del sudore e test genetico [4]. Il programma terapeutico deve iniziare sin dal momento della diagnosi. Fondamentale è un approccio multidisciplinare e la presa in carico globale e continuativa dei pazienti nei centri di riferimento dedicati. I cardini del trattamento sono rappresentati dal mantenimento di un adeguato apporto di nutrienti e vitamine liposolubili (ADEK), dalla correzione dell'insufficienza pancreatica mediante terapie sostitutive costituite da preparazioni di enzimi pancreatici; e dalla prevenzione delle complicanze respiratorie utilizzando antinfiammatori e cicli di terapia antibiotica per via orale, endovenosa o inalatoria; con dosaggi generalmente più elevati rispetto alla popolazione generale [3]. Un ruolo importante è dato dalla fisioterapia respiratoria che dev'essere iniziata immediatamente, per permettere la mobilitazione delle secrezioni respiratorie prevenendo le infezioni. In aggiunta è raccomandato esercizio fisico aerobico in quanto potenzia l'effetto della fisioterapia, favorendo l'espettorazione e migliorando la funzione polmonare. In merito alle vaccinazioni, è consigliata una copertura vaccinale per tutti i vaccini, compreso quello per lo pneumococco. In generale il trattamento della fibrosi cistica è complesso ed è attualmente mirato a controllare i sintomi e rallentare l'evoluzione della malattia [1-3]. L'aspettativa di vita in questi pazienti, nonostante il progressivo miglioramento, rimane molto al di sotto della norma (nel periodo 1988-1991 l'età mediana al decesso era di 14.7, nel

periodo 2000-2004 era salita a 23.2 anni). Nuove strategie mirate a migliorare la funzione della proteina CFTR, attualmente ancora in fase di studio, dovrebbero consentire di ridurre ulteriormente il danno polmonare, la severità di altre manifestazioni della malattia ed il carico terapeutico a cui questi pazienti sono ancora sottoposti [1]. Mediante la continua ricerca scientifica, forse in futuro, con l'utilizzo di terapie geniche si potrà dire: abbiamo vinto la lotta contro la fibrosi cistica.

Bibliografia

1. Zuccotti GV, Giovannini M. Manuale di pediatria. La pratica clinica. Società Editrice Esculapio, 2012
2. Moran A, et al. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents pediatric diabetes 2014; 15(S20): 65-76
3. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in Cystic Fibrosis. Eur Respir Rev 2013;22:205-13
4. Munck A, Mayell SJ, et al. Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID): a new designation and management recommendations for infants with inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2015;14:706-13

Corrispondenza

mariamus87@gmail.com

Trombosi venosa profonda dell'arto superiore mascherata da cellulite con linfangite

Giovanni Del Borrello, Paola Saracco, Ugo Ramenghi

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Torino

Introduzione

La trombosi venosa profonda risulta spesso misconosciuta nel paziente pediatrico. Ciò comporta generalmente un notevole ritardo diagnostico, con conseguente incrementato rischio di complicanze acute (es. embolismo polmonare, estensione della trombosi venosa ai circoli a valle o a monte con possibili conseguenze ischemiche), ridotta risposta alla terapia anticoagulante o trombolitica, e aumentata incidenza di sindrome post-trombotica.

Caso clinico

Beatrice (nome di fantasia) è una ragazzina di tredici anni che presenta tumefazione acuta dell'arto superiore destro in apiresia. Beatrice è una ragazzina per il resto sana, che pratica regolare attività sportiva (pallavolo). Data la sintomatologia, viene condotta presso il PS di un ospedale periferico, dove si conferma la presenza di edema diffuso associato a linfadenopatia ascellare (confermata dall'ecografia clinica, che mostra regolare pervietà e comprimibilità dei vasi brachiale e ascellare). Gli esami ematochimici di primo livello (comprensivi di emocromo e dosaggio degli indici di flogosi) risultano nella norma. Viene posta diagnosi di iniziale cellulite complicata da linfangite/linfadenite e si prescrive terapia antibiotica con amoxicillina-clavulanato da proseguire a domicilio. Il giorno seguente la tumefazione peggiora e compare dolore a carico dell'arto, per cui Beatrice si reca presso il PS del nostro ospedale: vengono ridosati gli indici di flogosi, che risultano ancora in range di normalità, viene ag-

giunta azitromicina alla terapia antibiotica e vengono consigliati ulteriori accertamenti (sierologia per *Toxoplasma*, Bartonella, EBV, CMV). Tre giorni dopo, per peggioramento del quadro clinico, Beatrice ritorna presso il nostro PS: in questo caso, si nota sfumatura cerulea della cute dell'arto, pur con polsi radiale e ulnare presenti e in assenza di manifestazioni neuro-patologiche (non parestesie, ipo-estesi o deficit stenico), e maggiore evidenza di reticolo venoso subascellare destro rispetto al controlaterale. Queste osservazioni inducono il sospetto diagnostico di trombosi venosa a carico dell'asse vascolare profondo dell'arto superiore, quadro confermato dall'ecografia in Color-Doppler (occlusione completa delle vv. ascellare e succlavia). La lastra del torace esclude grossolane alterazioni ossee a carico dello stretto toracico superiore (in particolare non si osserva costa cervicale o anomalie morfologiche a carico della prima costa). Beatrice viene ricoverata presso il Reparto di Ematologia Pediatrica e si inizia terapia anti-coagulante a base di enoxaparina (2 somministrazioni giornaliere di 4.000 UI s.c.), con attività anti-Xa risultata persistentemente in range terapeutico. A seguito di consulto col collega radiologo interventista, si decide di soprassedere alla trombolisi locale, vista l'esiguità dei sintomi presentati. Nel giro di pochi giorni, si ha completa risoluzione della tumefazione e del dolore a carico dell'arto. Allo screening trombofilico si evidenzia presenza in eterozigosi di mutazione G20210A a carico del gene per la protrombina. I controlli ecografici successivi mostrano parziale ricanalizzazione della trombosi in sede succlavio-ascellare destra; uno studio dinamico effettuato a carico del distretto venoso dell'arto superiore controlaterale, inoltre, dimostra un completo arresto del flusso ematico venoso in condizioni di iperabduzione dell'arto, compatibilmente con un quadro di sindrome del distretto toracico superiore. A un successivo approfondimento anamnestico, Beatrice riferisce di aver presentato per diversi mesi prima dell'episodio trombotico dei saltuari "formicolii" a carico dell'arto superiore dx al termine dell'allenamento di pallavolo. In ragione del decorso soddisfacente, si decide di soprassedere per il momento all'intervento chirurgico di decompressione dello stretto toracico superiore, iniziando invece un percorso fisioterapico individualizzato.

Discussione

La trombosi venosa primaria (ovvero non correlata a presenza di accesso vascolare) a carico dell'arto superiore, altrimenti nota come sindrome di Paget-Schroetter (PSS), è una patologia rara, con un'incidenza annua in età pediatrica di circa 0.5-1 caso/100.000 [1]. Tale quadro si associa generalmente ad anomalie anatomiche a carico dello stretto toracico superiore (es. costa cervicale soprannumeraria, ipertrofia dei mm. scaleni, presenza di legamento costo-claveare) che non sempre si evidenziano all'imaging, mostrandosi solo al momento dell'eventuale correzione chirurgica. All'anomalia anatomica di base può associarsi un'anamnesi personale di recenti iperabduzioni ripetute contro resistenza, movimento tipico di alcune categorie di sportivi (es. nuotatori, culturisti, lanciatori al baseball), motivo per cui si parla anche di "trombosi da sforzo". La presentazione clinica della PSS è costituita da edema e dolore a carico dell'arto coinvolto, eventualmente associati a discromie cutanee (cianosi, iperemia), segni di plessopatia brachiale (disestesie, parestesie, ipo-estesi, affaticabilità alla chiusura ripetuta del pugno) o di ischemia (assenza di polsi periferici, dolore marcato, pallore, completa impotenza funzionale). Un segno patognomonico, seppur non sempre

evidenziabile, è la presenza di un reticolo venoso accentuato dal lato della trombosi (segno di Urschel). Il dosaggio del D-Dimero risulta elevato, ma tale indice laboratoristico è scarsamente specifico e poco affidabile in età pediatrica. La conferma diagnostica si ottiene mediante studio ecografico completo di Color-Doppler, che però presenta una ridotta sensibilità per lo studio del compartimento venoso ascellare-succlavio, a causa dello sbarramento acustico imposto dalla clavicola. Pertanto, in caso di elevato sospetto clinico può essere indicata una flebografia o uno studio mediante angio-TAC o angio-RMN in fase venosa. Lo screening trombofilico è sempre indicato, in quanto risulta positivo in circa 1/5 dei soggetti [2]. La terapia varia sulla scorta delle condizioni cliniche del paziente: sarà necessario procedere con trombolisi locale e intervento chirurgico di decompressione dello stretto toracico in urgenza in caso di segni di evidente o imminente compromissione ischemica dell'arto; viceversa, nei casi più stabili, con dolore lieve-moderato e assenza di compromissione funzionale, si potrà adottare un atteggiamento più conservativo, costituito da terapia anti-coagulante sistemica (a base di eparina, eventualmente embricata a warfarin), da proseguire per almeno 3 mesi, ed eventuale intervento chirurgico in seconda battuta [3-4]. In caso di ritardo diagnostico superiore alle 2 settimane, il trattamento trombolitico non è più indicato. L'intervento chirurgico sarà volto a correggere l'eventuale anomalia anatomica ossea riscontrata oppure comporterà semplicemente la rimozione della prima costa ipsilaterale alla trombosi. L'intervento chirurgico può essere indicato anche nei casi lievi in ragione di un elevato tasso di recidiva e di incidenza di sindrome post-trombotica osservati nei pazienti trattati esclusivamente con terapia anti-coagulante o trombolitica. Nel caso di Beatrice, è verosimile che sia la sua pratica sportiva (si pensi al movimento necessario per effettuare una "schiacciata" efficace), sia il suo quadro di trombofilia abbiano scatenato la PSS. Il fatto che il primo studio ecografico sia risultato negativo può trovare ragione nel fatto che il processo trombotico abbia inizialmente interessato esclusivamente la porzione prossimale della v. succlavia, coperta dalla clavicola. Il messaggio principale portato dal caso di Beatrice è di prendere sempre in considerazione anche la patologia trombotica in caso di presentazioni cliniche anomale (in questo caso, sospetta cellulite con indici di flogosi persistentemente negativi), visitando il paziente dalla testa ai piedi e prestando attenzione a tutti i segni inaspettati, come un reticolo venoso più marcato del previsto.

Bibliografia

1. Trenor CC, Fisher JG, Khan FA, et al. Paget-Schroetter Syndrome in 21 Children: Outcomes after Multidisciplinary Care *J Pediatr* 2015;166:1493-7
2. Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *Br Med J*. 2004;329:484-485
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e419S
4. Lemuri C, Salehi P, Benarroch-Gampel J, et al. Diagnosis and treatment of effort-induced thrombosis of the axillary subclavian vein due to venous thoracic outlet syndrome *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis*. 2016;4:485-500

Corrispondenza

giovanni.delborrello1989@gmail.com

Un pianto insistente: quando la risposta è nel sangue

Beatrice Righi¹, Ornella Angela Ricca¹, Monica Cellini², Lorenzo Iughetti^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

2. Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienza Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Caso Clinico

Un bimbo marocchino di 3 mesi e 14 giorni, veniva condotto alla nostra attenzione in Accettazione Pediatrica per difficoltà alla mobilizzazione del braccio sinistro e pianto insistente durante tutta la giornata. Non venivano riferiti né sforzi né traumi. In Triage veniva eseguita manovra pronatoria con apparente beneficio. In anamnesi nulla da segnalare ad eccezione di dermatite atopica al volto. Alla valutazione clinica si presentava in buone condizioni con obiettività generale nella norma. Si riscontrava dolore alla mobilizzazione del gomito sinistro con impossibilità all'estensione e alla flessione completa dell'articolazione in assenza di apparenti deficit alla prono-supinazione, di ecchimosi e/o di tumefazioni visibili. In accordo con i Colleghi Ortopedici venivano richieste Rx spalla, braccio sinistro e gomito sinistro che non riscontravano segni di frattura. Per persistenza della sintomatologia dolorosa alla mobilizzazione del gomito sinistro veniva disposto il ricovero presso il nostro Reparto di Pediatria. Durante la degenza veniva eseguita ecografia osteo-articolare spalla-gomito sinistro che non mostrava versamento endoarticolare né alterazioni ossee. Il bambino veniva inoltre rivalutato dai Colleghi Ortopedici con indicazione a eseguire esami ematochimici di approfondimento, che risultavano sostanzialmente nella norma ad eccezione di modesta piastrinosi (PLT 529.000/mm³). Nella sede del prelievo eseguito la mattina (piega cubitale destra) veniva riscontrata persistenza del sanguinamento, inizialmente a lento stillo poi a carattere arterioso con comparsa di ematoma circostante, per cui veniva contattato d'urgenza il chirurgo pediatra che apponeva punto di sutura cutaneo con risoluzione del sanguinamento. Lo stesso pomeriggio tuttavia riprendeva il sanguinamento a carattere arterioso, perciò si praticava bendaggio compressivo e si applicava ghiaccio. Il bimbo, che fino a quel momento aveva mantenuto polsi periferici presenti ed estremità ben perfuse, iniziava progressivamente a presentare alterazione della perfusione periferica dell'arto superiore destro, per cui veniva contattato il chirurgo vascolare che eseguiva ecocolordoppler riscontrando pervietà regolare dell'arteria omerale destra ed infarcimento dei tessuti molli senza segni di sanguinamento attivo. In seguito veniva eseguita medicazione compressiva. A distanza di pochi minuti tuttavia riprendeva importante sanguinamento, associato a peggioramento delle condizioni cliniche del bambino, che in serata veniva trasferito in Terapia Intensiva Neonatale. Nel reparto intensivo veniva reperito accesso venoso ed eseguita emogasanalisi con riscontro di calo dell'Hb di 3 g/dl rispetto al mattino (valore del mattino 11.9 g/dl). Durante la notte XY si manteneva stabile, tuttavia la mattina seguente si assisteva alla comparsa di incremento del diametro dell'arto superiore destro con importante tumefazione e dolore (sindrome compartimentale) per cui il bambino veniva condotto in sala operatoria in

urgenza per eseguire intervento chirurgico di sutura della breccia arteriosa a livello di arteria omerale destra. Gli esami ematici urgenti evidenziavano anemia grave (Hb 6.3 g/dl) ed alterazione del profilo coagulativo con allungamento dell'aPTT ratio (2.74), per cui veniva eseguita trasfusione di emazie concentrate e dosaggio dei fattori della coagulazione con riscontro di livelli di fattore VIII (FVIII) estremamente bassi (0.3%) compatibili con quadro di Emofilia A grave. In seguito a consulenza ematologica veniva quindi eseguita infusione di FVIII ricombinante tramite CVC posizionato in vena femorale sinistra per 7 giorni con buona risposta. Il bambino presentava rapido miglioramento clinico e progressiva risoluzione dell'ipomobilità dell'arto superiore sinistro. Il percorso di formazione per la gestione domiciliare della patologia (attenzione clinica alle situazioni di rischio e uso di presidi terapeutici in caso di urgenza) è stato intrapreso in collaborazione con i colleghi del Centro di Riferimento regionale per la cura dell'Emofilia e delle malattie emorragiche congenite di Parma. Inoltre, data la familiarità negativa per patologie ematologiche nella linea materna, sono state avviate indagini genetiche sul bambino e sulla madre, nella quale è stata riscontrata mutazione nonsense (indagini sul bimbo sono ancora in corso). Il piccolo è attualmente in follow-up presso il Centro di Riferimento regionale per l'Emofilia di Parma.

Discussione

L'emofilia è una malattia ematologica caratterizzata da insufficiente capacità di coagulazione che esita nella facilità di sanguinamento dopo trauma o spontaneamente. Si classifica in base al difetto coagulativo in Emofilia A (carenza FVIII), B (carenza FIX) e C (carenza FXI, diffusa preferenzialmente tra gli Ebrei Ashkenazi). L'emofilia A e B inoltre si suddividono in relazione ai livelli di attività dei rispettivi fattori in grave (livelli < 1%), moderata (livelli tra 1 e 5%) e severa (livelli > 5%). Emofilia A e B si trasmettono tramite modalità X linked, quindi si manifestano quasi esclusivamente nei maschi che presentano una copia difettosa del gene, mentre l'Emofilia C presenta trasmissione genetica differente (autosomica recessiva o autosomica dominante) [1]. In caso di anamnesi familiare muta per problemi coagulativi possono porre sospetto di Emofilia diverse condizioni in diverse età evolutive. Nel neonato si possono verificare emorragie intracraniche (soprattutto subdurali) in seguito a traumi cranici al momento del parto o emorragie importanti dopo lacerazione del frenulo linguale o dopo circoncisione. Con l'inizio della deambulazione possono comparire ecchimosi ed ematomi intramuscolari, a seguire nei primi anni di vita può verificarsi la comparsa di ematomi a caviglie, poi a gomiti e ginocchia [1]. È importante ricordarsi che l'emartro è segno patognomico della patologia e l'artropatia emofilica è la principale causa di morbilità e di compromissione della qualità di vita nei pazienti con Emofilia grave [2-3]. Gli esami di laboratorio in caso di Emofilia A e B mostrano alterazione della via intrinseca della coagulazione con aumento di a.P.T.T., a cui deve seguire il dosaggio di FVIII e di FIX (in caso di neonati tale indagine va eseguita qualche giorno dopo la nascita per evitare una errata interpretazione dovuta a variazione fisiologica dei valori dei fattori al momento del parto). È possibile effettuare una diagnosi genetica per la ricerca di mutazioni correlate alla patologia (inversioni intracromosomiche, delezioni, inserzioni e mutazioni puntiformi). Inoltre donne portatrici di alleli mutati possono eseguire indagine molecolare per diagnosi prenatale del feto mediante

villocentesi e amniocentesi [1]. La terapia può essere eseguita in diverse modalità e circostanze. In corso di episodio acuto, in seguito a qualsiasi evento che abbia causato o possa determinare un grosso sanguinamento o comparsa di emartro, è necessaria la somministrazione endovenosa di F. A seconda della gravità dell'emorragia, della sede e dell'estensione della lesione viene stabilita la dose da infondere e la durata del trattamento attraverso formule specifiche [1]. In caso di emofilia grave si può eseguire profilassi primaria con infusione generalmente plurisettimanale di fattore della coagulazione; l'età di avvio di tale profilassi è controverso ma generalmente avviene entro i 2 anni di vita o dopo il primo emartro e la durata è a vita [1-3]. Nei casi di Emofilia lieve e moderata si può eseguire profilassi secondaria con il fattore mancante in caso di evento emorragico per bloccare la progressione dell'artropatia [1]. Inoltre, in caso di emofilia A lieve si può somministrare desmopressina in singola dose endovena o per via intranasale per favorire il rilascio di fattore VIII [1-2]. La terapia deve essere eseguita endovena pertanto è necessario posizionare un accesso venoso di tipo CVC, o Port-A Cath con aumento di rischio di infezioni, trombosi e piccole emorragie [4]. Effetti collaterali di tale trattamento possono essere di tipo locale come manifestazioni cutanee (prurito, eruzione, bruciore nel sito di infusione) o sistemico quali nausea o febbre da ipersensibilità, fino allo shock anafilattico [1]. Temibile effetto avverso è lo sviluppo di inibitori, cioè anticorpi diretti contro il fattore ricombinante che, legandosi ad esso, impediscono l'attivazione della cascata coagulativa (ciò accade nel 30% dei soggetti con emofilia A e nel 3-5% dei soggetti con emofilia B). Tali inibitori possono essere a basso titolo ("low responders", < 5UB/ml) o ad alto titolo ("high responders", > 5UB/ml), sono generalmente transitori e scompaiono dopo qualche mese [1]. Il rischio di sviluppare inibitori occorre nel 20-30% dei pazienti emofilici ed è maggiore durante le prime esposizioni al fattore ricombinante (soprattutto durante le prime 50 dosi), correla con gravità della malattia, etnia, regime di trattamento (profilassi o a domanda), tipo di farmaco (ricombinante o plasma-derivato) e deve essere sospettato quando il trattamento sostitutivo diventa meno efficace [1-2]. E' quindi importante valutare la presenza di inibitore tramite prelievo ematico e, se presente, dosarlo. Nel caso di emofilia A diverse strategie, quali l'immunotolleranza (somministrazione giornaliera e per lunghi periodi di alte dosi di fattore), l'uso di rFVIIa che attiva direttamente la trombina ed è quasi identico al fattore VIII e l'uso di aPCC (concentrato del complesso protrombinico attivato) sono state proposte per minimizzare l'effetto degli inibitori e ottenere un buon effetto emostatico [1-2]. Fondamentale è informare e istruire i genitori/caregivers alla prevenzione (usare adeguati dispositivi di protezione come caschetti, ginocchiere, sponde ed evitare sport ad alto impatto traumatico preferendo nuoto, atletica leggera) e alla gestione delle emergenze (ad esempio insegnando ad eseguire correttamente l'infusione del fattore a domicilio o a recarsi al più vicino PS in caso di manifestazioni cliniche di rilievo).

Conclusioni

Abbiamo presentato un caso di emofilia A grave in lattante, riscontrato in maniera occasionale in seguito a prelievo ematico eseguito per indagare un problema in apparenza di tipo muscolo-scheletrico. Il nostro caso ci ha fornito alcuni spunti di riflessione. L'iter diagnostico del dolore articolare in età precoce (lattante) soprattutto se persistente, in assenza di anamnesi positiva

per trauma e di reperti radiologici significativi deve comprendere valutazione dell'assetto coagulativo. Fondamentale diventa pertanto la precocità dell'inquadramento diagnostico e dell'intervento terapeutico, nonché la necessità della presa in carico del paziente da parte della struttura di riferimento.

Bibliografia

1. Giglia D, Pasca S, Barillari G. Lemofilia nel bambino di oggi. *Medico e Bambino* 10/2012: 632-8
2. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. Old and New Challenges in Hemophilia Management. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:693-696.
3. Coppola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus* 2008; 6 (Suppl 2): s4-s11.
4. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2016; 1-8.

Corrispondenza

beatrice.righi2406@gmail.com

PURA chi era costei?

Francesco Venturelli, Ludovica Facchini, Giuseppe Maggiore

Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara; Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara.

Caso clinico

I disturbi dello sviluppo comprendono un ampio spettro di disabilità, di tipo intellettuale, comportamentale e motorio. L'ampia eterogeneità genetica e la variabilità di espressione clinica, ha storicamente reso molto difficile una diagnosi molecolare definitiva. Con l'avvento di nuove tecniche di Next Generation Sequencing ed in particolare con il sequenziamento dell'esoma, è stato possibile definire sempre più spesso, una corrispondenza tra un difetto molecolare e uno specifico quadro clinico [1]. M. è un bambino di 6 mesi, nato a termine da taglio cesareo per presentazione podalica. La gravidanza era decorsa senza complicanze. Nell'anamnesi familiare sono segnalate disabilità intellettive e disturbi comportamentali in due cugini di I° grado del padre, epilessia e deficit intellettuale in una zia della madre, cardiopatia e disturbo del linguaggio in una figlia della cugina della madre. Alla nascita, il piccolo ha presentato un adattamento cardio-respiratorio regolare (APGAR 8-10) e parametri auxologici nella norma con peso di 3.260g (50[^]P), lunghezza 50 cm (55[^]P), circonferenza cranica 34 cm (40[^]P). In seconda giornata di vita, per persistenza di difficoltà ad alimentarsi associata a ipotono e per la comparsa di ittero, il paziente è trasferito presso il nostro Centro. All'arrivo presentava parametri vitali nella norma e obiettività distrettuale negativa. All'obiettività neurologica si evidenziavano lieve instabilità neurovegetativa, difficoltà di apertura delle palpebre, ipotono assiale e degli arti (in particolare del cingolo superiore), repertorio motorio povero, suzione e deglutizione ipovalide, riflessi osteotendinei scarsamente evocabili, grasping e Babinsky accennati, Moro incompleto, marcia automatica non evocabile. Si evidenziavano inoltre lievi dimorfismi con attaccatura dei capelli alta anteriormente, occipite prominente, labbro superiore sottile. Nella prima settimana di vita il quadro

clinico è risultato di difficile interpretazione, con obiettività neurologica variabile, alternando fasi di miglioramento clinico a fasi di peggioramento, con sonnolenza, riduzione del tono, della suzione e della reattività. Inoltre M. ha iniziato a presentare saltuari episodi di apnea con desaturazione talvolta associati a bradicardia, a risoluzione spontanea. Sono stati quindi eseguiti esami ematochimici basali risultati tutti nella norma. Riferito negativo il test di Guthrie. I livelli di bilirubinemia si erano normalizzati dopo un ciclo di fototerapia. All'ecografia cerebrale veniva evidenziata una lieve iperecogenicità parenchimale frontale e periventricolare. L'elettroencefalogramma (EEG) mostrava attività di 3/5 cicli al secondo di bassissimo voltaggio bilaterale, poco modulato e organizzazione topografica riconoscibile. Improvvisamente in tredicesima giornata di vita il quadro clinico è precipitato: il piccolo ha presentato una crisi di desaturazione con bradicardia e apnea centrale con un repentino declino della performance neurologica nell'arco di poche ore, peggioramento importante dell'ipotonìa, assenza della motilità spontanea e risposta minima e non finalizzata alla stimolazione tattile intensa o dolorosa. Si è resa quindi necessaria l'assistenza respiratoria con ventilazione meccanica ed è stato avviato il monitoraggio dell'attività elettrica cerebrale tramite cerebral function monitoring (CFM) ed EEG, che non hanno evidenziato presenza di crisi convulsive. Gli esami di laboratorio erano negativi per infezione acuta in atto (indici di flogosi ed emocoltura, funzionalità epato-renale, elettroliti, emogasanalisi, ammonemia e CPK nella norma). La terapia con fenobarbitale, impostata nel sospetto di uno stato di male epilettico senza corrispondenza elettroencefalografica, non ha portato ad alcun miglioramento clinico. La risonanza magnetica cerebrale ha mostrato "un ampliamento simmetrico degli spazi liquorali della convessità alla transizione parieto-occipitale da ambo i lati". Il piccolo è stato quindi trasferito presso la Terapia Intensiva neonatale dell'Ospedale pediatrico Meyer. Gli esami eseguiti in tale sede nel sospetto di malattia metabolica o neuromuscolare sono risultati negativi (esami metabolici, ricerca di anticorpi anti recettore dell'acetilcolina, anti MuSK materni, elettromiografia). Durante il ricovero, in modo altrettanto improvviso, le condizioni generali, lo stato di coscienza ed il tono muscolare del piccolo sono spontaneamente migliorati, rendendo possibile la sospensione dell'assistenza respiratoria invasiva. Il sequenziamento dell'esoma, suggerito in ambito di una consulenza genetica, ed eseguito presso il Dipartimento di Genetica dell'Università di Leida, ha permesso di concludere l'iter diagnostico. È stata individuata una mutazione missenso in eterozigosi c.470T>G (p.Met157Arg) di una sequenza del gene PURA, che causa la perdita di funzione della proteina PUR-alfa, verosimilmente patogenetica. Nel caso di M. è risultata essere mutata de novo. È risultata invece negativa l'analisi di metilazione per Sindrome di Prader Willi/Angelman. In seguito il piccolo è stato trasferito nuovamente presso il nostro Centro e dimesso a 2 mesi e 15 giorni di vita. Clinicamente persistevano una marcata instabilità neurovegetativa, discreta fluidità nei moduli di movimento, controllo del capo incompleto, ROT non evocabili; erano presenti inoltre saltuari episodi di apnea e desaturazione. Durante il follow-up dei mesi successivi è stato evidenziato un lieve miglioramento clinico, in particolare del controllo neurovegetativo e del tono, una riduzione degli episodi di apnea. Attualmente persiste una tendenza all'ipersonnia, alternata però a momenti di veglia in cui il piccolo interagisce con i genitori e inizia a modulare la voce. Il gene PURA è espresso ubiquitaria-

mente e codifica per una proteina legante il DNA e l'RNA ricca in purine (PURin Rich binding protein α). PURA fa parte di una famiglia di proteine che legano gli acidi nucleici e che presentano dei domini di legame che sono altamente conservati [3]. La proteina PURA è essenziale per lo sviluppo cerebrale, la formazione di sinapsi e la proliferazione dei neuroni, degli oligodendrociti e degli astrociti. Mutazioni o delezioni del gene sono state associate a disturbi neurologici caratterizzati da ritardo nello sviluppo neurologico di grado moderato o severo, assenza di linguaggio, deambulazione non autonoma. Segni clinici precoci includono: ipotonìa, ipotermia, ipersonnolenza, problemi respiratori neonatali con apnee centrali ed ostruttive difficoltà alimentari, convulsioni epilettiche o movimenti parossistici (distonia, discinesia), movimenti oculari non coniugati, alterazioni del visus [2]. È stata anche descritta l'associazione con malformazioni cardiache, urogenitali, scheletriche, o con disturbi endocrini. I disordini che entrano in diagnosi differenziale sono di tipo neuromuscolare (atrofia muscolare spinale di tipo 1, distrofia miotonica del neonato), genetico (PW/Angelman), e disturbi respiratori come la sindrome da ipoventilazione congenita centrale [2]. Dal punto di vista genetico tra i disturbi del neurosviluppo correlati al gene PURA, si possono distinguere la sindrome PURA, provocata da una variante patologica in eterozigosi della sequenza del gene PURA, e la sindrome da microdelezione del 5q31.3, provocata da una delezione che comprende tutto o parte del gene PURA [2]. Nella quasi totalità dei casi, il difetto genetico insorge de novo, per cui il rischio di trasmissione alla prole sarebbe legato esclusivamente al rischio di mosaicismo germinale (stimato < 1%); ad oggi in letteratura sono noti 86 casi di sindrome PURA ed 8 casi di microdelezione del 5q31.3 [2-4]. La mutazione ritrovata nel caso descritto non è riportata in letteratura, ma è fortemente verosimile che sia patogenetica per sindrome PURA; la clinica all'esordio risultava caratteristica della sindrome, in particolare l'ipotonìa, le apnee, l'ipersonnolenza e la difficoltà di alimentazione con reflusso esofageo. Queste manifestazioni quindi, quando presenti in un lattante, possono essere di aiuto per la diagnosi [2]. Data la casistica ristretta presente in Letteratura, è difficile formulare un giudizio prognostico accurato. Si segnala che, ad oggi, tutti i casi di S. PURA descritti presentano un ritardo del neurosviluppo da severo a moderato, con assenza dello sviluppo del linguaggio verbale nella maggior parte dei casi ed una epilessia con caratteristiche ed età d'esordio molto variabili. L'apnea e l'ipoventilazione caratteristici dell'esordio, nella maggior parte dei casi si risolvono dopo primo anno di vita [2]. Nel nostro caso abbiamo proseguito la terapia con caffeina citrato a domicilio; abbiamo inoltre proseguito il monitoraggio respiratorio a domicilio, e addestrato la famiglia all'utilizzo di presidi per assistenza respiratoria e all'esecuzione della rianimazione cardio-polmonare; la centrale operativa del 118 è stata avvisata in caso di emergenza. Le difficoltà alimentari solitamente sono circoscritte al periodo neonatale, seppur la disfagia può persistere in età successive. La scoliosi è la complicanza osteoscheletrica più frequente, per cui deve essere impostato un follow-up ortopedico nel tempo [2].

Bibliografia

1. Hunt D, Leventer RJ, Simons C, et al. Whole exome sequencing in family trios reveals de novo mutations in PURA as a cause of severe neurodevelopmental delay and learning disability. *Journal of Medical Genetics* 2014; 51:806-13

2. Pagon R, Adam MP, Ardinger HH, et al. PURA-Related Neurodevelopmental Disorders. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
3. Tanaka AJ, Bai R, Cho MT, et al. De novo mutation in PURA are associated with hypotonia and development delay. Cold Spring Mol Case Stud. 2015;1(1):a000356.
4. Lee BH, Reijnders M, Obubakare O, et al Expanding the neurodevelopmental phenotype of PURA syndrome. Am J Med Genet A. 2018;176(1):56-7

Corrispondenza

franciventrelli@gmail.com

Quando l'antibiotico fa male... un caso di nefrite interstiziale acuta

Alessandra Boncompagni¹, Antonella Crisafi², Valentina Bianco², Francesca Felici², Lorenzo Iughetti^{1,3}, Sergio Amarri²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. UO di Pediatria, Arcispedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia
3. Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Caso clinico

Una bambina di 12 anni, veniva condotta alla nostra attenzione in pronto soccorso pediatrico per addominalgia ai quadranti inferiori (fossa iliaca destra, sinistra e regione sovrapubica) con riferito miglioramento della sintomatologia in posizione seduta. La sintomatologia era esordita la sera precedente, associata a lombalgia e febbre (TC max 37.7°C). Alimentazione regolare, non episodi emetici. Alvo e diuresi nella norma, non sintomatologia minzionale. Menarca a 11 anni, cicli riferiti regolari. Non traumi nei giorni precedenti. Non patologie di rilievo in anamnesi. Non allergie note ad alimenti o inalanti. Riferita allergia ad amoxicillina con sintomi cutanei. All'arrivo presso la nostra struttura la ragazzina si presentava in buone condizioni generali, vigile, reattiva e collaborante. Si rilevavano i seguenti parametri vitali: TC 36.5 °C, FC 92 bpm, Sat. 100% in aria ambiente, eupnoica. All'esame obiettivo colorito cutaneo roseo-pallido, RC < 2 sec, lingua umida. Faringe lievemente iperemico ai pilastri, MMTT indenni. Obiettività cardiorespiratoria nei limiti di norma. Addome piano, trattabile, lievemente dolorabile alla palpazione profonda in FIS e FID (sinistra > destra). Fegato e milza nei limiti. Blumberg negativo, Giordano dubbio bilateralmente e prova del saltello negativa. Si eseguivano esami ematochimici in urgenza riscontrando rialzo della creatinina (creatininemia 2.54 mg/dl), confermato anche da un secondo prelievo di controllo. A questo dato laboratoristico si associava lieve aumento degli indici di flogosi (PCR 2.57 mg/dl) ed esame urine che evidenziava modesta proteinuria (proteine 50 mg/dl) senza segni suggestivi di infezione delle vie urinarie né altre alterazioni. A completamento diagnostico si inviava la paziente ad eseguire ecografia addome che visualizzava reni in sede di normali dimensioni con lieve aumento dell'ecogenicità parenchimale, in assenza di lesioni focali o dilatazioni delle vie escretrici. Ad un approfondimento anamnestico emergeva che la bambina aveva recentemente eseguito

profilassi antibiotica con azitromicina per contatto con caso di pertosse, terminata circa una settimana prima dell'accesso in pronto soccorso. In considerazione del quadro clinico, nel sospetto di nefrite interstiziale da farmaci, si decideva di ricoverare la paziente per le cure e gli accertamenti del caso. All'ingresso in reparto si impostava monitoraggio pressorio con bilancio entrate-uscite per mantenere un pareggio di bilancio e controlli seriati della funzionalità renale assistendo a progressiva riduzione dei valori di creatinina durante la degenza (creatininemia 3.06 mg/dl → 2.03 mg/dl → 1.11 mg/dl → 1.02 mg/dl). In considerazione dei buoni valori di diuresi oraria e dei valori pressori rimasti stabili per tutta la durata del ricovero non vi è stata necessità di impostare nessun'altra terapia. A completamento diagnostico sono stati eseguiti i seguenti accertamenti: tampone faringeo per virus e batteri risultato positivo per Rhinovirus; urinocoltura risultata negativa; sierologia risultata negativa per infezione in atto da Mycoplasma Pneumoniae, Adenovirus, EBV, Rosolia, CMV, HSV 1-2; dosaggio delle proteine tubulari urinarie β2 ed α1 risultate nei limiti di norma. Il quadro clinico e gli accertamenti eseguiti concordavano con la nostra iniziale ipotesi diagnostica di nefrite interstiziale farmaco-correlata (Azitromicina). La bambina veniva pertanto dimessa dopo 6 giorni di degenza con normalizzazione dei valori di funzionalità renale e follow-up programmato. La paziente infatti è stata presa in carico dall'ambulatorio di nefrologia pediatrica dell'ASMN di Reggio Emilia ed ha eseguito controllo a distanza degli esami ematochimici e urinari che sono risultati nella norma (funzionalità renale, ANA, esame chimico-fisico urine). L'ecografia addome ripetuta a distanza ha evidenziato normalizzazione dell'ecogenicità parenchimale renale e la valutazione oculistica con FOO non ha evidenziato segni di uveite. In considerazione del pregresso quadro di nefrite interstiziale da farmaci è stato comunque consigliato di limitare l'uso di FANS e di aumentare l'idratazione orale in caso di assunzione di antibiotici o altri farmaci ad escrezione renale.

Discussione

La nefrite interstiziale acuta (AIN) è una patologia caratterizzata da un infiltrato infiammatorio nell'interstitium del rene che causa una riduzione della funzionalità renale. Nella maggior parte dei casi è causata da farmaci, con maggior prevalenza in caso di assunzione di inibitori di pompa, antibiotici e farmaci infiammatori non-steroidi (FANS) [1]. Approssimativamente il 16% delle insufficienze renali acute che portano a ricovero in età pediatrica sono attribuibili ad una AIN indotta da farmaci [2]. Essa però può anche associarsi a malattie sistemiche, spesso a componente autoimmune (lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, sarcoidosi), o infezioni (legionella, leptospirosi, streptococchi, CMV). È inoltre descritta una forma di nefrite tubulo-interstiziale con sindrome da uveite (TINU), caratteristica dell'età pediatrica. Lo sviluppo di AIN indotta da farmaci non è dose dipendente e può portare un danno acuto, ricorrente o talora cronico. I sintomi possono essere aspecifici e sono correlati allo scadimento della funzionalità renale (nausea, vomito, malessere generale). La contrazione della diuresi con oliguria è presente solo nel 50% dei casi e raramente si riscontrano alterazioni dell'esame chimico-fisico su urine come ematuria, proteinuria o altre alterazioni del sedimento. Nel 20-30% dei casi vi è eosinofilia ed eosinofilia. L'intervallo tra l'assunzione del farmaco e la comparsa dei sintomi è molto variabile (da pochi giorni a diverse settimane) e può mimare una reazione simil-

lergica con sintomi come rash cutaneo, febbre associati ad eosinofilia. Dal punto di vista laboratoristico in questa patologia si riscontra sempre un aumento dei valori di creatinina plasmatica (talora fino ad arrivare alla necessità di dialisi). Gli esami strumentali hanno scarsa valenza diagnostica. L'ecografia renale, infatti, permette solo di rilevare un aumento del volume e dell'ecogenicità renale dovuta all'edema interstiziale. Il gold standard per la diagnosi rimane la biopsia renale, indicata però solo in casi di forte incertezza diagnostica o di insufficienza renale avanzata e/o prolungata. In caso di chiara correlazione temporale tra lo sviluppo di AIN e l'assunzione del farmaco, con rapido miglioramento dopo la sua interruzione, si può soprassedere alla sua esecuzione [3]. Le principali alterazioni istologiche sono legate all'edema interstiziale con presenza di importante infiltrato interstiziale costituito prevalentemente da linfociti T e monociti, a cui possono aggiungersi anche eosinofili, plasmacellule e neutrofilo. La classica lesione di "tubulite" si osserva quando le cellule infiammatorie invadono la membrana basale del tubulo. Alcune caratteristiche istologiche possono però suggerire varianti particolari di AIN. Ad esempio, la formazione di granulomi è caratteristica della sarcoidosi, anche se non è patognomonica e può essere riscontrata anche in alcune forme infettive. L'approccio alla diagnosi differenziale della AIN indotta da farmaci è lo stesso di qualunque altra forma di insufficienza renale acuta. In generale, i risultati urinari e la correlazione con l'assunzione di un farmaco potenzialmente nefrotossico indirizzano la diagnosi. L'approccio terapeutico prevede in primis l'interruzione dell'agente lesivo (se non già effettuata) che generalmente porta a un rapido recupero della funzionalità renale. In questi pazienti è fondamentale uno stretto monitoraggio pressorio con adeguato apporto idrico per il mantenimento di una buona diuresi. In caso di oligo-anuria persistente è possibile effettuare un trial terapeutico con corticosteroidi per via endovenosa o orale (ad esempio prednisone 1 mg/kg/die), da sospendere in caso di insuccesso terapeutico dopo 3 settimane ad alte dosi.

Conclusioni

L'azitromicina è un farmaco frequentemente prescritto sia in età pediatrica che in età adulta per la sua buona efficacia, tollerabilità e compliance del paziente essendo in mono somministrazione. Sebbene nella maggior parte dei casi il danno renale correlato all'assunzione di questo farmaco sia reversibile, in letteratura sono riportati anche alcuni casi in cui pazienti in età pediatrica hanno sviluppato sequele croniche [4]. Nella diagnosi differenziale di AIN in età pediatrica risulta quindi fondamentale un'accurata indagine anamnestica volta ad indagare tutte le possibili cause. Tra queste non dobbiamo dimenticare anche la tossicità di categorie farmacologiche che normalmente non consideriamo a rischio ma che potrebbero portare un danno renale ricorrente o cronico ai nostri giovani pazienti

Bibliografia

1. Verghese PS, Luckritz KE, Eddy AA. Interstitial Nephritis in Children. In: Geary D., Schaefer F. (eds) Pediatric Kidney Disease. 2016
2. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. BMC Nephrology. 2017. 18:124
3. Praga M, Appel GB. Clinical manifestations and diagnosis of acute interstitial nephritis. In Paul M Palevsky ed. UpToDate, 2016
4. Persico C., Rocchi A., Edefonti A. et al. The acute interstitial nephritis induced by azithromycin. NDT Plus. 2011;4(3):218

Corrispondenza

ale.bonco@gmail.com

Una strana vecchia signora... (ma non è la Juve)

Anna Bulian, Euro Cacciatore, Caterina Borgna, Giuseppe Maggiore

Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Scuola di specializzazione in Pediatria. Università degli studi di Ferrara

Caso clinico

T. è una ragazza pakistana di 14 anni, in Italia da circa un anno, che si presenta presso il nostro Ambulatorio di Accettazione Pediatrica per dolore a livello della mano destra. Il dolore sembra essere presente da circa 2 mesi ma da qualche giorno è rapidamente ingravescente, tanto da essere diventato limitante per le attività quotidiane. All'esame obiettivo, oltre ad una tumefazione associata a iperemia in corrispondenza del palmo della mano destra, si nota una piccola tumefazione, non dolente, a livello del primo dito del piede destro e due ulcere, non dolenti, a livello del gluteo sinistro (Figure 5 e 6). La ragazza riferisce la comparsa, 3 mesi prima, di una tumefazione a livello del gluteo; tale lesione si sarebbe fistolizzata portando alla fuoriuscita di materiale grigiastro, esitando poi nelle ulcere. T. non presenta sintomi sistemici, nè linfoadenomegalie palpabili, non ha febbre né tosse e nega sudorazioni notturne, tuttavia ha notato un calo ponderale, non intenzionale, di circa 5 Kg negli ultimi 12 mesi. In Pakistan è stata vaccinata con il bacillo Calmette-Guerin (BCG). Gli esami ematochimici non evidenziano alterazioni di particolare rilievo, PCR 1.5 mg/dl e VES 52 mm/h, non è anemica, la formula leucocitaria è conservata. Lo studio di primo livello dell'immunocompetenza (sottopopolazioni linfocitarie, immunoglobuline, complementemia) è risultato nella norma e il test per HIV negativo. Le emocolture e gli esami colturali effettuati su tamponi delle lesioni cutanee sono risultati negativi ma, nel sospetto di un'infezione batterica, è stata iniziata una terapia antibiotica con piperacillina-tazobactam e clindamicina. In considerazione del peggioramento clinico a 72 ore dall'inizio della terapia (Figura 5), è stato effettuato il test tuberculinico (TST), risultato positivo (infiltrato di 25 mm di diametro a 72 ore) ed il Quantiferon (IGRA), risultato anch'esso positivo. La TC del torace ha evidenziato un'importante linfoadenopatia mediastinica con caratteristiche colliquative ed aree di consolidamento parenchimale polmonare; alla luce di ciò, sono stati eseguiti broncoscopia e aspirato gastrico, risultati entrambi negativi per micobatteri. La pulizia chirurgica ha permesso il drenaggio di materiale caseoso dalle lesioni cutanee; l'esame microscopico ha evidenziato la presenza di bacilli acido-alcool resistenti, positivi alla colorazione Ziehl-Neelsen, ed in seguito sia la PCR che l'esame colturale sono risultati positivi per Mycobacterium tuberculosis. L'antibiogramma ha evidenziato la sensibilità del micobatterio alla terapia di prima linea (rifampicina, isoniazide, pirazinamide, etambutolo) che è stata subito iniziata. La biopsia effettuata a livello delle lesioni glutee ha dimostrato la presenza di un processo granulomatoso cronico con infiltrato di cellule epitelioidi, cellule giganti di Langhans, plasmacellule e linfociti. La RMN della mano destra ha dimostrato il coinvolgimento

osseo della patologia, con un processo distruttivo a carico della corticale e del periostio del quarto metacarpo, associato a edema della midollare e a un'importante raccolta fluida dislocante le strutture tendinee. Sono state inoltre escluse altre localizzazioni ossee della malattia. La Tuberculosis è uno dei principali problemi di salute a livello globale ed una tra le prime 10 cause di morte nel mondo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che nel 2016 ci siano state 10.4 milioni di diagnosi e che di queste 1 milione interessasse l'età pediatrica (0-14 anni). Il 25% della popolazione mondiale presenta un'infezione tubercolare latente, con un rischio del 5-15% di riattivazione nel corso della vita (il rischio è più alto nel caso concomitanti immunodepressione, diabete, malnutrizione, fumo di tabacco ecc). Il 95% delle infezioni si concentra nei paesi in via di sviluppo; in particolare in 7 paesi (India, Indonesia, Cina, Filippine, Pakistan, Nigeria, South Africa) viene diagnosticato il 64% dei casi totali di tubercolosi [1]. Negli ultimi anni si è assistito ad un calo del numero di infezioni totali e a un aumento delle tubercolosi extrapolmonari rispetto ai casi di tubercolosi polmonare tipica. La tubercolosi cutanea costituisce l'1-2 % di tutti i casi di tubercolosi extrapolmonare ed è quindi una forma rara di malattia, che presenta però una particolare incidenza in età pediatrica, soprattutto nel sud-est asiatico (in Pakistan l'82% di tutti i casi di tubercolosi cutanea coinvolge l'età pediatrica). Nonostante molte metanalisi abbiano evidenziato come il vaccino con BCG possa prevenire tra il 50 e 80% di tubercolosi severe (in particolare le forme meningee e disseminate) si è visto che non influisce sull'incidenza delle forme cutanee [2]. L'infezione cutanea può derivare da inoculazione esogena o, più frequentemente, dalla diffusione per contiguità o per via ematogena e linfatica dell'infezione in pazienti con tubercolosi polmonare. Il coinvolgimento cutaneo si può manifestare anche a distanza di decine di anni dall'infezione primaria con un ampio spettro di lesioni; tra le più frequenti si trovano lo scrofuloderma e il lupus vulgaris. [2] Le lesioni non trattate possono esitare in fibrosi, retrazioni muscolo-tendinee e rigidità articolare. La diagnosi è difficile e va posta un'attenta diagnosi differenziale con

infezioni da leishmaniosi, lebbra, actinomicosi, tularemia, bartonellosi e infezioni fungine. La presenza di infezioni tubercolari in altri distretti corporei, in particolare al polmone o all'osso, rende la diagnosi più probabile. Lo screening può essere fatto con il test cutaneo tubercolinico secondo Mantoux (TST) e con il test Quantiferon (IGRA), mentre l'amplificazione mediante PCR e gli esami colturali portano alla conferma diagnostica. Nonostante l'intervento chirurgico possa essere utile, in particolare nei casi di Lupus vulgaris isolato, Tuberculosis verrucosa cutis ed alcuni casi di Scrofuloderma, la tubercolosi cutanea va sempre trattata con la terapia antibiotica: inizialmente con la quadruplica terapia di attacco (isoniazide rifampicina etambutolo pirazinamide) per 8 settimane e successivamente con la doppia terapia di mantenimento (isoniazide rifampicina) per almeno 16 settimane. È fondamentale trattare la malattia tempestivamente con terapia adeguata per contenere gli esiti a distanza, prevenire l'emergere di ceppi farmacoresistenti e le ricadute di malattia. Alla terapia antibiotica andrebbe associata la somministrazione profilattica di piridossina per la prevenzione della neuropatia correlata al trattamento con isoniazide, in particolare in bambini malnutriti o allattati al seno. Nei casi in cui vi sia interessamento del tessuto osseo, di altri organi, o in pazienti HIV positivi, la terapia va protratta per periodi molto più lunghi (almeno 12 mesi) [2-3]. La nostra paziente ha risposto bene al trattamento con progressiva cicatrizzazione e risoluzione delle lesioni e con la ripresa della normale funzionalità articolare a circa 2 mesi dall'inizio della terapia antibiotica e riabilitativa. In conclusione la Tuberculosis cutanea è rara, in particolare nei paesi occidentali, ma il livello di attenzione nei suoi confronti va mantenuto molto alto poiché il ritardo diagnostico e terapeutico comporta un serio rischio di morbilità e disabilità sul medio-lungo termine.

Bibliografia

1. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Sethuraman G, Ramesh V. Cutaneous tuberculosis in children. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:7-16.

Figura 5. Lesione alla mano destra all'ingresso e dopo 5 giorni di degenza



Figura 6. Ulcere glutee e ulcera I° dito piede destro



3. Handog EB, Gabriel TG. Management of cutaneous Tuberculosis. *Dermatologic Therapy* 2008; 21:154-161

Corrispondenza

anna.bulian@gmail.com

I sintomi che non ti aspetti

Umberto Cattini1, Vitaliana Loizzo1, Michela Cappella2, Sergio Amarri2, Lorenzo Iughetti1

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia, AOU Policlinico di Modena
2. U.O. Pediatria, IRCCS ASMN, Reggio Emilia

Caso clinico

Una ragazza di 11 anni, giunge in Pronto Soccorso pediatrico per febbre elevata associata a lieve faringodinia seguita, nell'arco delle successive 48 h, da comparsa di artralgie polidistrettuali e rash cutaneo ad andamento ingravescente. Su indicazione del curante era stata intrapresa antibiotico-terapia con amoxicillina-acido clavulanico (3 dosi assunti fino al momento della nostra valutazione). All'arrivo, la bambina si presentava febbrile (TC 38.2 °C) ma in buone condizioni cliniche generali, vigile e reattiva, parametri vitali nella norma, presenza di artralgie diffuse migranti ed esantema maculo-eritematoso migrante pruriginoso a preferenziale distribuzione acrale. Non erano presenti congiuntivite né mucosite, non sintomi respiratori, alvo e diuresi nella norma. Obiettivamente si repertava un quadro di flogosi tonsillare senza essudato; toni cardiaci validi, ritmici, soffio 1/VI, dolce al mesocardio; tumefazione lieve a carico delle interfalangee delle prime 2 dita di entrambe le mani, non altri edemi articolari né limitazione funzionale. La restante obiettività toraco-addominale era nella norma. In anamnesi patologica remota: escissione della ca-

tena linfonodale laterocervicale destra per micobatteriosi atipica da *Micobacterium avium* nel 2007. Agli esami ematici effettuati in regime di urgenza si rilevava leucocitosi neutrofila con modesto rialzo dei markers flogistici (PCT 1.78 ng/ml, PCR 5.01 mg/dl) in assenza di ulteriori alterazioni biumorali degne di nota.

Il decorso. La bambina veniva quindi ricoverata per eseguire accertamenti. Si impostava terapia antalgica con ibuprofene ad orari fissi, si proseguiva terapia antibiotica con amoxicillina-clavulanato già in atto. Dagli esami ematici emergeva un lieve rialzo della ferritina (439 ng/ml), aumento della componente alfa 1 e 2 alla foresi proteica e lieve rialzo della VES (38 mm); valori compatibili con processo infiammatorio acuto in atto. Normale la funzionalità epato-renale; TAS, CPK ed LDH in range. Per il persistere della sintomatologia artralgica a livello di polsi, dita delle mani, caviglie e rachide con progressiva e graduale comparsa di limitazione funzionale, si richiedeva consulenza reumatologica che confermava assenza di segni di flogosi articolare (regredite le tumefazioni precedentemente segnalate alle interfalangee prossimali delle prime due dita di entrambe le mani) e concludeva per quadro di poliartralgie migranti associate a rash maculo-eritematoso di verosimile natura para-infettiva virale visto l'esordio acuto/subacuto. Non vi erano criteri clinico-laboratoristico-strumentali e soprattutto temporali per pensare a una AIG sistemica e/o ad altre forme reumato/autoinfiammatorie. Venivano inoltre eseguiti ulteriori accertamenti sierologici mirati ad indagare i principali virus e batteri responsabili di processi infettivi virali in età pediatrica (HSV1-2, HHV6, EBV, CMV, Rosolia, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pavovirus B19*, reazioni di Widal-Wright). Si confermava prosecuzione della precedentemente terapia impostata modificando l'antibiotico per os a somministrazione parenterale. Seppur il sospetto di malattia reumatica fosse molto remoto, veniva eseguito ecocardiogramma (eseguito in 7° giornata di febbre) risultato nella norma (minime insufficienze tricuspidalica e polmonare para-fisiologiche) permettendo così di escludere un RAA (non soddisfatti i criteri di Jones [1]). Agli esami ematochimici seriatati di controllo, si evi-

denziava ulteriore incremento della ferritinemia (5.047 ng/ml), ANA, C3 e C4 nella norma, lieve ipertransaminasemia (GPT 53 U/L, GOT 71 U/L) e profilo elettroforetico di tipo infiammatorio con sostanziale stabilità degli indici di flogosi. Negativi gli aspirati naso-faringeo per virus e batteri. L'Rx torace e l'ecografia addome eseguite a completamento diagnostico risultavano prive di alterazioni.

La diagnosi. L'esito delle indagini sierologiche effettuate ha messo in evidenza un'infezione acuta da *Mycoplasma pneumoniae*, IgM lievemente positive con IgG negative e lieve positività per IgM per HSV1-2 (non successivamente confermata e considerata ascrivibile a verosimile cross-reattività). Si è deciso dunque, di modificare la terapia antibiotica in atto (amoxicillina-acido clavulanico) con claritromicina per os. A distanza di 48 h dall'inizio del macrolide si è assistito a rapida e stabile defervescenza, risoluzione completa del rash e scomparsa delle artralgie. La ripetizione della sierologia per *Mycoplasma pneumoniae* ha mostrato completa sierocconversione delle IgM ad IgG confermando la recente infezione da tale agente eziologico.

Discussione

Il *Mycoplasma pneumoniae* è un microrganismo intracellulare responsabile generalmente di quadri infettivi a carico dell'apparato respiratorio quali faringiti, tracheobronchiti e polmoniti atipiche con coinvolgimento dell'interstizio [3]. In età pediatrica, colpisce maggiormente bambini sopra i 5 anni anche se può interessare anche altre fasce d'età. I quadri polmonari sono di solito contraddistinti da febbre generalmente non elevata, tosse accessuale, obiettività toracica negativa o non eclatante, incremento lieve degli indici di flogosi, leucocitosi lieve incostante con o senza neutrofilia. Le manifestazioni extrapolmonari in corso di infezione da *Mycoplasma pneumoniae*, tuttavia, non sono infrequenti e in alcuni casi possono rappresentare la manifestazione unica e/o di spicco dell'infezione in atto, con uno scarso coinvolgimento polmonare [3-4]. Sono quadri molto variabili sia per le strutture coinvolte che per la gravità con cui si presentano (Tabella 1) [2-3-4]. Tra tutte le manifestazioni extrapolmonari

Tabella 1. Manifestazioni extrapolmonari descritte in corso di infezione da *Mycoplasma pneumoniae*

Pelle	Orticaria, eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson e Steven-Johnson like, eritema marginato, eritema nodo, necrosi cutanea acuta.
Articolazioni	Mono/Poliartralgie, artriti monoarticolari o forme simil-reumatiche a carattere soprattutto migrante.
Sangue	Anemia emolitica, piastrinopenia.
Vasi	Vasculiti, porpora.
Fegato	Ipertransaminasemia, epatite anitterica.
Pancreas	Pancreatite.
Sistema nervoso	Mielite trasversa, poliradiculiti, sindrome di Guillan-Barré, meningite asettica, meningoccefalite, atassia cerebellare.
Cuore	Miocardite, pericardite.
Rene	Nefrite, glomerulonefrite.
Muscoli	Miositi, mialgie, rabdomiolisi.
Occhio	Congiuntivite, uveite, irite, papilledema.
Orecchio	Miringite, otite, otite bollosa, neuriti dell'acustico.

dell'infezione da *Mycoplasma pneumoniae*, le poliartralgie e i rash migranti sono tra le più comuni [3-4] ma risultano anche essere manifestazioni estremamente aspecifiche in quanto comunemente riscontrabili in altri tipi di infezioni (es. Parvovirus B19, EBV, Adenovirus etc). La diagnosi di infezione da *Mycoplasma pneumoniae* si basa essenzialmente su due categorie di tecniche: le tecniche dirette, rappresentate da esami colturali e molecolari come la RT-PCR, e quelle indirette, rappresentate sostanzialmente dalla sierologia [4]. La ricerca del *Mycoplasma pneumoniae* su liquidi biologici (secreti nasofaringei, liquor, liquido sinoviale etc.) con RT-PCR è di facile e rapida esecuzione ed è per questo molto utilizzata e preferibile rispetto alle tecniche colturali [4]. Tale metodica risulta però limitata dalla scelta del liquido biologico su cui condurre la ricerca del patogeno perché potenzialmente poco rappresentativo dell'infezione in atto in quel momento; inoltre alcuni materiali biologici sono dotati di scarsa sensibilità diagnostica a causa dello scarso numero di microrganismi presenti durante il processo infettivo, con il rischio di ottenere falsi negativi [4]. Al contrario, la sierologia risulta essere di maggiore utilità, tenendo presente nella valutazione complessiva possibili cross-reattività, molto comuni in corso di infezioni [4]. La diagnosi sierologica comunque non può prescindere dalla valutazione della sierocconversione a distanza dal processo infettivo [4]. Sebbene l'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* sia spesso autolimitante, una volta identificato il patogeno è indicata la terapia antibiotica con macrolide in ragione della resistenza intrinseca del *Mycoplasma pneumoniae* ai beta-lattamici dovuta all'assenza della parete cellulare. La resistenza nei confronti dei macrolidi è un evento estremamente raro [4]. Tornando al caso descritto, la ragazza non ha mai presentato coinvolgimento polmonare né all'esordio né in corso di ricovero, ma solamente un quadro di faringite. L'aspirato nasofaringeo è risultato negativo per *Mycoplasma pneumoniae*. L'unica indagine dirimente è risultata essere l'esecuzione della sierologia e la conferma della sierocconversione a distanza (a differenza di quanto avvenuto per HSV1-2, peraltro non compatibile clinicamente). In conclusione, è possibile affermare che la presenza di una manifestazione atipica può rappresentare un limite per l'orientamento delle indagini microbiologiche e/o sierologiche. È bene ricordare che, di fronte ad una febbre protratta (> 5 giorni) non responsiva a terapia antibiotica con beta-lattamici associata ad artralgie ed esantemi aspecifici anche in assenza di un quadro di coinvolgimento polmonare e/o delle alte vie aeree, andrebbe sempre indagata una possibile infezione da parte di *Mycoplasma pneumoniae*.

Bibliografia

- Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever, *Autoimmune Reviews*. 2014; 13(4-5): 503-7.
- Canavan, TN. et al, *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015; Volume 72, Issue 2: 239 – 245.
- Timitilli A, Rocco M, Nattero G et al. Unusual manifestations of infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Le Infezioni in Medicina* 2004; 113-117.
- Narita M. Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 1-9.

Corrispondenza

anna.bulian@gmail.com