

# Febbre, linfadenopatia, rash ed epilessia

Caterina Radice, Paolo Baldassarri, Giustino Melideo\*, Enrico Valletta

UO di Pediatria e \*UO di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, Azienda USL di Forlì

## Abstract

### *Febrile rash enlarged lymph nodes and epilepsy*

*An 8-year old boy with epilepsy who had been treated with carbamazepine for three weeks presented a febrile rash resembling an unspecific viral illness. After few days, enlarged lymph nodes were noted and skin lesions became vasculitic in appearance. A hypersensitivity syndrome to carbamazepine was suspected and the drug immediately withdrawn. Following a three-week treatment with prednisone the rash resolved and the clinical picture substantially improved. Carbamazepine was changed with valproic acid without any further adverse reaction. Anticonvulsant drugs are increasingly used and the possibility of a hypersensitivity reaction should be kept in mind.*

*Quaderni acp 2011; 18(1): 23-26*

**Key words** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Antiepileptic drugs. Carbamazepine. Valproic acid

*Un bambino di 8 anni, da poche settimane in trattamento antiepilettico con carbamazepina, presenta un esantema febbrile che viene inizialmente interpretato come di origine virale. Il quadro, tuttavia, evolve rapidamente verso una forma vasculitica polimorfa con linfadenopatia che fa porre il sospetto di una sindrome da ipersensibilità alla carbamazepina. La sospensione del farmaco e il trattamento con corticosteroidi per tre settimane risolvono le manifestazioni cliniche e la terapia antiepilettica può essere continuata con l'acido valproico senza ulteriori reazioni avverse. Il crescente utilizzo di farmaci anticonvulsivanti rende la sindrome da ipersensibilità agli antiepilettici un evento non improbabile.*

**Parole chiave** *Sindrome da ipersensibilità agli anticonvulsivanti. Farmaci antiepilettici. Carbamazepina. Acido valproico*

## La storia

Kevin ha 8 anni, viene dall'Albania. Lo conosciamo da circa due settimane perché ha presentato alcuni episodi critici (almeno 5-6 negli ultimi 3 mesi) che hanno portato alla diagnosi di epilessia parziale a parossismi rolandici. Da allora è in trattamento con carbamazepina (100 mg x 2/die).

A distanza di 12 giorni dalla dimissione Kevin torna con un esantema maculopapulare a carattere orticarioide diffuso a tutto il corpo, intensamente pruriginoso con esantema e febbre.

All'inizio ipotizziamo un episodio di origine infettiva e somministriamo un anti-staminico. Diverse ricerche sierologiche (HAV, *Borrelia*, *Salmonella*, *Brucella*, *Mycoplasma*, parvovirus B19, morbillo, adenovirus, tampone faringeo) risultano tutte negative. Lo rivediamo dopo 5-6 giorni: c'è ancora febbre remittente, le manifestazioni cutanee si intensificano e assumono una colorazione sempre più

vinosa come da componente vasculitica con aspetti polimorfi e a coccarda (figure 1-3). È comparsa anche un'importante linfadenopatia laterocervicale, inguinale e ascellare, edema al volto con modesta fissurazione delle labbra e congiuntivite. Gli esami di laboratorio sono complessivamente in ordine: GB 9140/mmc (N 71%, L 13%, E 8%), Hb 14 g/dl, piastrine 457.000/mmc, PCR 27,7 mg/l, PT e PTT, profilo biochimico, AST, ALT e immunoglobuline nella norma.

## L'ipotesi diagnostica e il decorso

L'ipotesi che si fa strada come la più probabile è a questo punto quella della reazione da ipersensibilità alla carbamazepina. Viene immediatamente sospesa e sostituita con il clobazam. Decidiamo di continuare prima con cetirizina e poi con idrossizina, quindi si inizia il trattamento corticosteroidico con prednisone 2 mg/kg/die. Assistiamo a una lenta ma evidente attenuazione del rash e del pru-

rito. L'ALT raggiunge un massimo di 1,5x il valore normale. Dopo tre settimane dall'esordio Kevin sta meglio, le manifestazioni cutanee appaiono nettamente regredite prima al tronco e successivamente agli arti e permane un'importante esfoliazione al dorso delle mani, agli avambracci e al tronco (figura 4). Il corticosteroide è stato sospeso, dopo progressiva riduzione della dose, a 20 giorni dall'inizio della terapia.

Dopo 10 giorni dall'esordio, il clobazam è stato sostituito con l'acido valproico senza che si verificasse alcuna ulteriore reazione avversa.

## Commento

La sindrome da ipersensibilità agli anticonvulsivanti ha origine con l'osservazione delle prime gravi reazioni cutanee all'idantoina ed è stata identificata, nel tempo, con varie denominazioni e acronimi: DHS (*drug hypersensitivity syndrome*), DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), ACHSS (*anticonvulsant hypersensitivity syndrome*), sindrome simil-mononucleosica o pseudolinfomatosa [1]. I farmaci antiepilettici aromatici (carbamazepina, oxcarbamazepina, fenobarbital, fenitoina), ma anche gli antiepilettici non aromatici, lamotrigina e acido valproico, possono essere responsabili di ACHSS soprattutto se somministrati in associazione tra loro [2-4]. Si tratta di una reazione idiosincrasica imprevedibile, non correlata al dosaggio e talvolta di estrema gravità. La sua prevalenza è di 1:1000-10.000 pazienti adulti trattati. Gravi reazioni cutanee alla lamotrigina sono state riportate nello 0,5-1% dei bambini in terapia [5].

Le basi patogenetiche della ACHSS non sono del tutto note. Fenobarbital, fenitoina e carbamazepina sono metabolizzati nel fegato dal sistema del citocromo P450 in ossidi arenici potenzialmente tossici, che vengono poi enzimaticamente detossificati dall'epossidoloasi microsomiale o dalla glutatione-transferasi. Un difetto di questi provocherebbe un

Per corrispondenza:

Enrico Valletta

e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

il caso che insegna

**FIGURA 1: ESANTEMA ORTICARIOIDE AL TRONCO****FIGURA 2: COLORAZIONE VINOSA E COMPONENTE VASCULITICA AGLI ARTI SUPERIORI****FIGURA 3: EDEMA DEL VOLTO E CHEILITE****FIGURA 4: FASE ESFOLIATIVA A TRE SETTIMANE DALL'ESORDIO**

accumulo di metaboliti in grado di danneggiare le cellule e determinare il quadro dell'ACHSS come effetto diretto o immuno-mediato. Recentemente, è stata dimostrata, in alcune etnie asiatiche, una relazione con l'HLA-B\*1502 ed è stato proposto che nelle popolazioni a maggiore rischio la prescrizione della carbamazepina sia preceduta dalla determinazione di questo aplotipo predisponente [6-7]. L'esordio si verifica generalmente dopo 2-8 settimane dall'inizio della terapia, ma anche dopo 12 settimane o più. La triade febbre, linfadenopatia e rash cutaneo è piuttosto evocativa [1]. L'epatite (talora grave, fino all'epatite fulminante) è abbastanza comune e si assiste spesso al coinvolgimento degli apparati gastrointestinale (44%) (vomito,

diarrea, sanguinamento), muscolo-scheletrico (28%) (artromialgie), renale (16%) (ematuria, proteinuria, nefrite interstiziale) e polmonare (16%) (pneumopatia interstiziale, addensamenti polmonari). Le manifestazioni cutanee sono polimorfe: esantema (90%), edema del volto e delle mani (72%), dermatite esfoliativa (50%), eritroderma diffuso (44%), lesioni vescicolo-bollose (16%), lesioni a bersaglio (12%) con possibile sovrapposizione clinica con la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica (*tabella*) [8]. L'eosinofilia (730 cell/mmc), insieme all'incremento delle transaminasi, della PCR e della LDH (468 U/l) da noi riscontrati rientrano tra le alterazioni ematochimiche di più frequente riscontro nell'ACHSS.

All'inizio la diagnosi può non essere immediata e si può pensare di essere di fronte a un'infezione virale aspecifica (come in realtà è avvenuto nel nostro caso), una faringite streptococcica, una malattia di Kawasaki o un'infezione da EBV o da parvovirus. L'edema del volto e/o della zona periorbitale è un aspetto molto caratteristico dell'ACHSS e può aiutare nella diagnosi. Complicanza particolarmente grave è l'epatite che può evolvere verso l'insufficienza epatica. Componente fondamentale del trattamento è la sospensione del farmaco antiepilettico, nonostante la quale il quadro clinico può comunque mostrare un'iniziale progressione [1]. La terapia antimicrobica può essere proseguita evitando i composti aromatici per i quali il rischio

**TABELLA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MANIFESTAZIONI DA IPERSENSIBILITÀ LEGATE AI FARMACI** (modificato da [8])

Diagnosi	Lesioni mucose	Lesioni cutanee	Segni e sintomi	Associazione con farmaci	Tempo dall'inizio della terapia (settimane)
Sindrome da ipersensibilità agli anticonvulsivanti (ACHSS)	Rare	Grave esantema (edematoso, pustoloso, purpurico), dermatite esfoliativa	30-50% Febbre, adenite, epatite, cardite, eosinofilia, linfociti atipici	90% Fenitoina, carbamazepina, oxcarbamazepina, fenobarbital, lamotrigina (+/- acido valproico)	2-8
Sindrome di Stevens-Johnson	Lesioni in più di 2 sedi	Lesioni sulla cute, congiuntiva, bocca e genitali; lesioni <10% della superficie corporea	Febbre alta, mal di gola, rinorrea, tosse	48-64% Sulfamidici, fenitoina, carbamazepina, barbiturici, allopurinolo, aminopenicillina, FANS	1-3
Necrolisi tossica epidermica	Lesioni in più di 2 sedi	Lesioni simili a quelle del SJS con interessamento >30% della superficie corporea	Febbre, cefalea, mal di gola, leucopenia, lesioni delle vie respiratorie e dell'intestino	43-65% Sulfamidici, fenitoina, carbamazepina, barbiturici, allopurinolo, penicillina, FANS	1-3

di reazione crociata è del 70-80% e utilizzando, piuttosto, le benzodiazepine (soprattutto in caso di epatite), l'acido valproico o il gabapentin. Il trattamento corticosteroidico con prednisolone 0,5-3 mg/kg/die è comunemente consigliato, anche se non ancora formalmente testato in trial randomizzati.

La durata del trattamento può essere di diverse settimane con progressiva riduzione della dose, ricorrendo alle immunoglobuline per via endovenosa in caso di fallimento della terapia steroidea. Sono descritti casi isolati di impiego della ciclosporina e della ciclofosfamide, così come guarigioni spontanee con la sola sospensione del farmaco responsabile. La rapida evoluzione clinica nel nostro caso e l'esteso interessamento cutaneo ci hanno indotto a un atteggiamento terapeutico attivo con l'utilizzo del corticosteroidico. Nelle quattro casistiche pediatriche riportate da Newell e coll. è segnalato un solo decesso (per epatite) su 88 pazienti descritti [1].

### Cosa abbiamo imparato

Dal caso e dalla revisione della letteratura abbiamo imparato che:

- come sempre nei casi di questa rubrica, l'anamnesi (per noi il dato relativo al trattamento con carbamazepina) è alla base del percorso diagnostico e aiuta a imboccare la strada giusta. L'ipotesi infettiva era una delle possibili, ma forse non "la più forte";
- nonostante la bassa prevalenza dell'ACHSS, il sempre più frequente utilizzo dei farmaci antiepilettici dovrebbe suggerirci di tenere ben presente questa possibilità;
- stabilita la connessione causale e sospeso il farmaco responsabile, la terapia può essere proseguita con un principio attivo diverso che andrà scelto tenendo presenti le possibili reazioni crociate;
- il trattamento con corticosteroidi è ritenuto ragionevole ed efficace, an-

che se non formalmente testato in trial randomizzati. ♦

### Bibliografia

- [1] Newell BD, Moinfar M, Mancini AJ, et al. Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS). *Pediatr Dermatol* 2009;26:536-46.
- [2] Mansur AT, Yasar SP, Göktay F. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features. *Int J Dermatol* 2008;47:1184-9.
- [3] Carroll MC, Yueng-Yue KA, Esterly NB, et al. Drug induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 2001;08:485-92.
- [4] Bessmertny O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP. Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children. *Ann Pharmacother* 2001;35:533-8.
- [5] Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2000; 2:299-330.
- [6] Dredge DC, Parson EC, Carter LP, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome treated with intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 2010;43:65-9.
- [7] Lochareonkul C, Shotelersuk V, Hirankarn N. HLA-B\*1502 screening: Time to clinical practice. *Epilepsia* 2010;51:936-7.
- [8] Bartolozzi G. Reazioni cutanee ai farmaci (parte terza). *Medico e Bambino Pagine Elettroniche*, Febbraio 2008. [www.medicoebambino.com/?id=AP0802\\_30.html](http://www.medicoebambino.com/?id=AP0802_30.html).



L'angolo della comunità s'ispira a una iniziativa di Nature Medicine. Scelto un articolo si chiede il parere di professionisti anche di competenze diverse dagli Autori dell'articolo. Tutti sono chiamati a esprimersi su ciò che l'articolo può cambiare perché parte della comunità: o come specialisti di aree specifiche o semplicemente cittadini curiosi per ogni problema di salute.

## Il ritardo dell'intervento per il testicolo ritenuto e le possibili gravi conseguenze

**Parole chiave** Testicolo ritenuto. Orchidopessi. Infertilità. Neoplasia

Il trattamento del bambino con testicolo ritenuto è stato oggetto di dibattito per decenni. Un recente Consenso di ricercatori di cinque Paesi nordici ha stabilito che l'età ideale per l'intervento di orchidopessi sta fra il 6° e il 12° mese. Un ritardo correla con un rischio di infertilità e degenerazione neoplastica del testicolo ritenuto. Un recentissimo studio (\*) ha descritto la situazione in USA, che risulta assai diversa rispetto alle indicazioni. L'analisi delle cartelle cliniche chirurgiche di un database che raccoglie i dati di più di 40 ospedali pediatrici americani ha riscontrato che, tra il 1999 e il 2008, solo il

18% dei bambini con diagnosi di criptorchidismo è stato operato prima dell'anno di età e solo il 43% prima dei due anni. Età media di intervento: 4,4 anni. Queste percentuali non si sono modificate nel corso del decennio analizzato. In sostanza un intervento troppo tardivo. Gli Autori ipotizzano due scenari per una interpretazione di questo ritardo: un'attesa eccessiva prima dell'intervento o l'esistenza di un numero, più alto di quanto si ritiene, di testicoli retrattili che diventino ritenuti solo in un secondo tempo, quindi ben dopo i due anni di età. Gli Autori suggeriscono come rimedio per migliorare questa situazione una diffusione delle linee guida e una sensibilizzazione dei pediatri e dei chirurghi.

\*Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA, et al. Variations in Timing of Surgery Among Boys Who Underwent Orchidopexy for Cryptorchidism. *Pediatrics* 2010;126:e576-e582.

**IL PEDIATRA** - I rischi della ritenzione testicolare sono noti. Non stupisce la conclusione della ricerca di Kokorowski perché conferma i risultati di un recente studio di coorte italiano (Marchetti F, et al. La gestione del bambino con testicolo ritenuto. *Medico e Bambino* 2010;29:250-8), condotto in collaborazione tra ACP, IRCCS Burlo Garofolo di Trieste e Clinica pediatrica dell'Università di Chieti. Ha analizzato 177 bambini con diagnosi di criptorchidismo nati nel 2004 e 2005 e seguiti da 140 pediatri di famiglia. Ha messo in evidenza che solo il 14% dei bambini con criptorchidismo viene attualmente operato prima di un anno di età, il 63% entro i due anni. L'età media al momento dell'intervento è di 1,9 anni. Risultati molto simili a quelli americani e analogo l'aumento del rischio, che deriva da due studi diversi e che si completano a vicenda: uno, l'americano, parte dalle chirurgie e quindi da casi selezionati; l'altro, quello italiano, dalla popolazione generale. Che fare? In Italia c'è uno strumento che va attivato: la collaborazione tra pediatra di famiglia e chirurgo che può avere un ruolo importante nella gestione del bambino criptorchide: il pediatra è responsabile della diagnosi corretta e del follow-up; il chirurgo dell'effettuazione dell'intervento nei tempi opportuni. Una migliore collaborazione, con condivisione dei medesimi protocolli diagnostico-terapeutici, è dunque necessaria per migliorare gli esiti dei bambini con questo problema. Meglio darsi da fare.

Giacomo Toffol, Pediatra di famiglia, Asolo  
giacomo@giacomotoffol.191.it

**IL CHIRURGO** - Lo studio sul timing nel trattamento del testicolo ritenuto negli USA rivela comportamenti simili a quelli italiani: un ritardo nella correzione. Pur con le ovvie diversità fra USA e Italia di popolazione e di sistemi assistenziali si possono avanzare alcune considerazioni che sembrano valide in generale: - non vi è buona conoscenza delle linee-guida da parte dei pediatri; - non vi è buona attenzione a segnalare ai genitori il problema del loro bambino e i tempi di correzione consigliati; - si prescrivono ecografie seriate e solo tardivamente il bambino viene inviato al chirurgo; - il chirurgo deve attenersi ai criteri delle liste di attesa: il testicolo è ritenuto patologia minore, non urgente, soggetta a un'attesa che ne ritarda il trattamento; - nel ritardo incidono sicuramente le forme acquisite, per molto tempo sottostimate (nello studio USA il 31% di orchidopessi si riferisce all'età 7-18 anni). Che fare? - divulgare tra i pediatri le LLGG sul testicolo ritenuto, compresa l'attenzione ai testicoli mobili e alle possibili ascensioni secondarie; - annotare nel libretto sanitario la condizione di testicolo ritenuto e le caratteristiche cliniche (palpabile, non palpabile, mobile ecc.); - inviare il bambino precocemente al chirurgo, che dovrà programmare l'intervento nel rispetto dei tempi consigliati; - favorire la realizzazione di "progetti" finalizzati alla riduzione delle liste di attesa per garantire il corretto timing nella correzione.

Giovanna Riccipetoni, Direttore Chirurgia Pediatrica Osp. dei Bambini V. Buzzi, Milano  
giovanna.riccipetoni@icp.mi.it

**IL MANAGER** - L'articolo propone un intervento che può influire su fertilità, natalità, tumori: può interessare un manager che opera in un ambito locale? Si pensa che il manager in sanità sia guidato dai dati di attività e di consumo monitorati dal controllo di gestione; che da queste "letture" si definiscano le strategie per i bisogni di salute. E le buone pratiche cliniche? Devono interessare i manager perché i servizi erogati rispondano sia ai bisogni di salute che alle migliori conoscenze. Il che non è evidenziabile da dati del controllo di gestione bensì da altre "letture" lontane dal manager, ma vicine ai clinici cui spetta la conoscenza della letteratura. La modernizzazione dei comportamenti professionali e l'attenzione all'impatto di questi sulla salute nascono dalla frequentazione di entrambe le professioni e poi dalle valutazioni di fattibilità. Inserendo nel sistema i suggerimenti di Kokorowski si ha che il numero dei casi da trattare (ma va valutata l'incidenza dei testicoli in ascensore) non dovrebbe essere diverso dall'attuale ma si devono pianificare gli interventi per i bambini "sfuggiti" e da operare in un momento successivo a quello di elezione portandoli al tavolo dal quarto al primo anno di vita. Va compreso se questo aumento temporaneo di attività determinerà un allungamento nelle liste di attesa o comporterà più attività ambulatoriale e se questo non consigli un riassorbimento scaglionato nella pianificazione chirurgica. Le politiche materno-infantili sono oggi fragili e la salute dell'infanzia non sta a cuore a coloro che dispongono i finanziamenti. E questo aumenta il costo personale della scelta per chi la deve fare nei livelli locali.

Antonella Brunelli, Direttore di Distretto, AUSL Cesena  
abrunelli@ausl-cesena.emr.it

**LA GIORNALISTA** - Sono perplessa nel dover dire la mia. Non sono una pediatra, non mi occupo di chirurgia e non sono nemmeno una mamma. Non rientro dunque tra le figure coinvolte nel problema del bambino con criptorchidismo. Sono però - come chiede la rubrica - parte della comunità. Potrei commentare che, anche in questo ambito della professione medica, dal mio osservatorio vedo uno scarto tra le conoscenze scientifiche e la realtà clinica; si osserverà anche una difficoltà nel cambiare una prassi clinica consolidata? Temi ricorrenti, discussi e ridiscussi (e in parte irrisolti) nella medicina basata sulle prove e centrata sul paziente. La sensazione è che qualsiasi mio commento sia banale, non aggiunga nulla di nuovo al *già sentito dire*. Oggi siamo tempestati di notizie e pareri, sembra che tutti sappiano tutto; circolano tante (troppe) informazioni: vere e inaffidabili, utili e inutili. In questo mare magnum, il medico di oggi deve discriminare quale informazione sia utile e quale informazione valga un cambiamento nella pratica clinica; deve saper riconoscere il buono dal cattivo e dal già sentito dire, e cosa sia opportuno trasferire nella pratica quotidiana. Più informazione può anche voler dire più incertezza e, paradossalmente, più prudenza nel cambiare una pratica consolidata e sicura. Atul Gawande (*Con cura*, Einaudi) identifica tre diversi approcci al cambiamento: "Ci sono gli adottanti precoci, quelli tardivi e poi quelli sceltici. Un medico può avere delle buone ragioni per scegliere una di queste strade". Potremmo aggiungere gli adottanti intenzionali. Essere aperti al cambiamento, in modo consapevole e prudente, con l'obiettivo di essere un buon medico e un buon cittadino.

Laura Tonon, redattrice medico-scientifica  
laura@think2.it