

Un adolescente con artrite persistente

Francesco De Maddi, Daniele De Brasi, Paolo Siani

AORN A. Cardarelli, Napoli; UOC di Pediatria, Settore di Reumatologia pediatrica

Abstract

An adolescent with persistent arthritis

A fourteen year old girl is admitted in hospital with a polyarthritis. The lack of a therapeutic response renegotiates the initial diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. New laboratory exams are conclusive for the diagnosis of systemic lupus erythematosus.

Quaderni acp 2011; 18(3): 110-111

Key words *Rheumatoid arthritis. Juvenile polyarthritis. Systemic lupus erythematosus. Rheumatoid factor*

Viene descritto il caso clinico di una ragazza di 14 anni ricoverata per poliartrite. L'iniziale diagnosi di artrite idiopatica giovanile, posta sulla scorta della clinica e del laboratorio, sarà ridiscussa per la mancanza di risposta terapeutica. La ripetizione degli esami di laboratorio sarà decisiva per la diagnosi di lupus eritematoso sistemico (LES).

Parole chiave *Artrite reumatoide. Poliartrite. LES. Fattore reumatoide*

La storia

Dolores è una adolescente di 14 anni che viene ricoverata nel nostro reparto con una diagnosi di poliartrite. Nell'anamnesi familiare la madre e la nonna paterna sono affette da tiroidite autoimmune, con familiarità per psoriasi. La paziente, da circa un mese, presenta tumefazione e dolore a carico della caviglia destra e in seguito del ginocchio destro; da circa una settimana comparsa di dolore e tumefazione del ginocchio e caviglia sx. Ha praticato terapia con ibuprofene (15 mg/kg) ed esami di laboratorio risultati non contributivi per la diagnosi. All'ingresso Dolores è sofferente, presenta febbre, ha estrema difficoltà alla deambulazione per intenso dolore a carico degli arti inferiori, con le articolazioni del ginocchio e tibio-tarsica bilateralmente tumefatte. All'esame articolare generale si riscontra un'ulteriore tumefazione dolente a carico dell'articolazione interfalangea del 3° dito della mano sinistra. La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sono adeguate all'età. Per il resto l'esame clinico risulta normale. Gli esami di laboratorio evidenziano i seguenti risultati: globuli rossi 4.130.000/mmc, emoglobina 10,5 g/dl, globuli bianchi 8060/mmc, neutrofili 74%, VES 1 h 43, PCR 47,8 mg/dl, anti-DNasi B 102 UI/ml, TAS 212 UI, ANA positivi 1:320, anti-dsDNA con

metodo ELISA e in immunofluorescenza indiretta negativi, ENA e ANCA assenti, Ig anticitrullina negativi, complementemia normale, lupus anticoagulant negativo, fattore reumatoide negativo, quadro proteico con presenza di ipergammaglobulinemia 23,3%, esame delle urine normale, EMA e Ab antiTg assenti. La funzionalità tiroidea è risultata nella norma, negativa la ricerca di anticorpi anti-TGO e anti-TPO. L'ecografia articolare multisede ha dimostrato la presenza di un tenue film fluido intrarticolare a carico delle articolazioni interessate.

L'ipotesi diagnostica e il decorso

Sulla scorta dell'esame clinico e degli esami di laboratorio è stata posta diagnosi di artrite idiopatica giovanile di tipo poliarticolare fattore reumatoide negativa, e iniziata terapia con ibuprofene a dosaggio terapeutico. Dolores ha praticato durante l'iniziale degenza visita oculistica con lampada a fessura, ecocolor-doppler cardiaco e mielobiopsia risultate normali. Dopo circa 10 giorni di terapia con ibuprofene, per l'ingravescente dolore articolare e totale impossibilità alla deambulazione è stata sottoposta a terapia combinata con methotrexate per os e naprossene, quest'ultimo sostituito dopo 14 giorni dall'indometacina per gli scarsi risultati clinici. La mancata risposta

terapeutica dopo tre settimane di quest'ultima associazione farmacologica, unitamente alla comparsa di anemia (Hb 8 g/dl), ha indotto a ripetere il pannello di esami per patologie di origine reumatologica con i seguenti risultati: ANA 1:320, anticorpi anti-DNA 1:160, test di Coombs positivo +++, VES 1 h 40, PCR 12,5 mg/dl, C3 84 mg/dl, C4 22,3 mg/dl, globuli rossi 2.950.000/mmc, globuli bianchi 8400/mmc, piastrine 265.000/mmc. L'esame clinico mirato ha permesso di evidenziare la presenza di due ulcere non dolenti del cavo orale. Il riscontro di 4 criteri della classificazione dell'American College of Rheumatology per la diagnosi del lupus eritematoso sistemico (LES) ha permesso di formulare la diagnosi di poliartrite in corso di LES. Per la contemporanea presenza di artrite e anemia emolitica la paziente ha iniziato terapia con prednisone per os (1 mg/kg in monosomministrazione) con ottimi risultati clinici: dopo 10 giorni di terapia Dolores non presentava dolori e tumefazioni articolari, unitamente a una condizione fisica notevolmente migliorata. Gli esami di laboratorio praticati rilevavano una normalizzazione dei parametri infiammatori e un innalzamento dell'emoglobina, pur persistendo una debole positività del test di Coombs. Dopo circa 2 mesi di terapia ha iniziato una riduzione graduale del prednisone fino a sospensione dopo un mese. Per la ricomparsa di artrite bilaterale del ginocchio, a 20 giorni dalla sospensione, è stata iniziata terapia combinata di prednisone e azatioprina.

È in corso il follow up, con riduzione graduale del cortisone alla dose minima efficace.

Commento

Il LES è una patologia autoimmune, con una incidenza in età pediatrica stimata in 0,4 casi /100.000 persone/anno, il rapporto femmine/maschi è pari a 9:1 in epoca post-puberale, in contrasto a un rapporto di 3:1 presente in età prepubere

Per corrispondenza:

Paolo Siani

e-mail: paolo.siani@aacardarelli.it

il caso che insegna

TABELLA 1

Criteri ACR per la diagnosi di LES	
1.	Eritema a farfalla
2.	Rush discoide
3.	Fotosensibilità
4.	Ulcere mucose del cavo orale o nasale
5.	Artrite poliarticolare
6.	Sierositi (pleurite, pericardite)
7.	Interessamento renale (proteinuria persistente sup. a 0,5 gr/die)
8.	Interessamento SNC (convulsioni, psicosi)
9.	Interessamento ematologico (anemia emolitica, leucopenia, piastrinopenia)
10.	Disfunzioni immunologiche (anticorpi antiDNA, LAC, anti SM)
11.	Anticorpi antinucleo

TABELLA 2

Diagnosi differenziale LES	
Malattie del connettivo	febbre, citopenia, astenia, rash
Neoplasie	febbre, citopenia, malessere, dolori, linfadenopatia, epatosplenomegalia
Vasculite sistemiche	febbre, astenia, rash
AIG	artrite, febbre, astenia, anemia, linfadenopatia
Infezioni virali	febbre, linfadenopatia, citopenia, epatosplenomegalia

[1]. L'eziologia del LES è complessa e legata all'interazione tra ambiente e influenze genetiche ed endocrine. La maggiore frequenza in alcune etnie (asiatica, ispanica e africana) suggerisce una stretta correlazione con l'aplotipo HLA, così come la maggiore frequenza in femmine puberi indica il possibile ruolo patogenetico da parte degli estrogeni. Il risultato di queste interazioni è la produzione di autoanticorpi diretti contro antigeni nucleari e citoplasmatici dell'ospite e secondaria deposizione tissutale di immunocomplessi. Questo processo rappresenta il "trigger" per l'attivazione della cascata del complemento e per il reclutamento di cellule infiammatorie e citochine pro-infiammatorie che hanno come risultato finale la produzione del danno tissutale in vari organi [2]. Le manifestazioni cliniche riflettono lo stato di infiammazione sistemica e il conseguente interessamento multiorgano. La sintomatologia generale è aspecifica e comune a molte malattie; il paziente con LES è spesso febbrile, anoressico e presenta frequentemente mialgie e calo ponderale. Le manifestazioni cliniche sono correlate agli organi maggiormente interessati dal processo infiammatorio. L'eterogeneità dell'interessamento dell'organo rende il LES una malattia spesso polimorfa con notevoli difficoltà diagnostiche. Pertanto l'associazione dei reumatologi americani (American College of Rheumatology) ha proposto una serie di undici criteri clinici e di laboratorio: la diagnosi di LES sarebbe sicura in presenza di quattro o più criteri, pre-

senti anche non contemporaneamente [3] (tabella 1). La sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi di LES giovanile è dell'85% dei casi; l'insufficienza renale progressiva da nefrite lupica e le complicanze ematologiche costituiscono le cause più frequenti di exitus [4-5]. In breve, la terapia del LES è sovrapponibile a quella dell'adulto: all'iniziale uso di farmaci NSAIDS o idrossiclorochina nelle forme inizialmente articolari o con modesto interessamento multiorgano si preferisce l'uso di corticosteroidi in caso di forme complicate. Interessanti le prospettive terapeutiche con l'uso di farmaci citotossici dell'ultima generazione quale il micofenolato mofetil e farmaci biologici diretti contro l'antigene CD 20 dei linfociti B (rituximab) [6-7]. Nel nostro caso l'iniziale interessamento esclusivamente articolare, in assenza di autoanticorpi specifici, ci ha indirizzato verso un'iniziale diagnosi di artrite idiopatica giovanile di tipo poliarticolare fattore reumatoide negativa. La mancata risposta terapeutica ai FANS e in seguito al methotrexate, in presenza di una sintomatologia dolorosa notevole e non proporzionalmente correlata all'interessamento articolare, ha indotto a rivalutare la diagnosi iniziale con la ripetizione del pannello degli esami reumatologici risultati decisivi per la corretta diagnosi. La presenza di artrite con tutti i segni di flogosi come unico sintomo all'esordio di un LES è un evento raro. Nella maggior parte dei casi l'esordio si caratterizza per artralgie anche importanti, in assenza di una vera artrite [8].

Cosa abbiamo imparato

La diagnosi di LES deve essere sempre considerata in pazienti, spesso adolescenti, con persistenza di sintomi generali (febbre, astenia, senso di malessere) senza una diagnosi certa.

La contemporanea presenza di patologia multiorgano o di poliartrite persistente o di vasculite impone un'attenta sorveglianza clinica e di laboratorio, protratta nel tempo, per il sospetto diagnostico di LES (tabella 2). ♦

Non conflitti di interesse da parte degli Autori.

Bibliografia

[1] Benseler S, Silverman E. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:443-67.
 [2] Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. *An Pediatr* 2005;63:468.
 [3] Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. *Committees of Pediatric Rheumatology of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology. Clin Exp Rheumatol* 1994;12:83-7.
 [4] Kone-Paut I, Piram M, Guillaume S, et al. Lupus in adolescence. *Lupus* 2007;16:606-12.
 [5] Casado Picon R, Lumbreras Fernández J, Muley Alonso R, et al. Long-term outcome of paediatric lupus nephritis. *An Pediatr* 2010;72:317-23.
 [6] Celic D, Llei T, Durdevic Mirkovic T, et al. Therapy of lupus nephritis with mycophenolate mofetil. *Med Pregl* 2007; 60:124-7.
 [7] Kardynal A, Rudnicka L. Rituximab in systemic lupus erythematosus. Part II: review of clinical experience. *Pol Merkur Lekarski* 2010; 29:135-40.
 [8] Oxford handbook of Rheumatology. Systemic lupus erythematosus. Second edition 2006; chapter 9:314-40.