

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI (3° parte)

TABIANO XXVI: NESSUN DORMA

Ictus cerebrale e pervietà del forame ovale

Buffagni AM.¹, Guerra A.², Iughetti L.¹

1. Scuola di specializzazione in Pediatria, Univ. di Modena e Reggio Emilia

2. U.O. Pediatria, Policlinico di Modena

Caso clinico

Una bambina veniva ricoverata a 23 mesi di età per episodio critico in apiressia, caratterizzato da tremori diffusi e ipostenia a carico dell'emilato destro, persistente dopo la risoluzione della crisi. All'EEG riscontro, in veglia, di attività a 6-7 c/s normoreagente, interrotta da rallentamenti delta sulle regioni temporali dell'emisfero destro; in sonno confermata la presenza di onde lente a sede temporale destra e documentata la comparsa di complessi lenti di alto voltaggio sulle regioni temporo-occipitali dell'emisfero sinistro. La RM encefalo mostrava, in sede paravermiana superiore destra, alterazione di segnale strettamente corticale, iperintensa nelle sequenze a TR lungo, priva di effetto massa o edema associato: reperto di natura incerta, con necessità di controllo a breve. La bambina iniziava terapia con carbamazepina. Dopo 2 mesi la bambina manifestava recidiva critica caratterizzata da movimenti ritmici del capo, pianto insistente ed ipertonico vibratorio ai 4 arti, senza perdita di coscienza. Nuovamente ricoverata, veniva sottoposta a controllo EEG con riscontro, in veglia, di attività di base a 5-6 c/s normoreagente, interrotta dalla presenza subcontinua di complessi lenti di alto voltaggio sulle regioni centro-posteriori dei due emisferi a prevalenza sinistra. Registrata una bouffée prolungata di complessi POL in regione temporo-occipitale sinistra priva di correlato clinico. Veniva quindi effettuato adeguamento posologico della carbamazepina e introdotto in terapia il levetiracetam. Lo screening per la trombofilia (coagulazione, proteina C, proteina S, fattori VII-VIII, omocisteina, LAC, ricerca mutazione del gene del fattore II e mutazione del fattore V di Leiden, mutazione MTHFR...) risultava nella norma. Dopo altri 2 mesi la bambina è stata sottoposta a controllo RM che ha documentato evoluzione malacica della lesione paravermiana superiore destra precedentemente segnalata, come da evoluzione in fase cronica di sofferenza ischemica. La bimba veniva nuovamente ricoverata dopo 2 mesi per episodio di ipostenia agli arti inferiori con difficoltà alla deambulazione. L'EEG conferma la presenza di complessi lenti di alto voltaggio sulle regioni centro-posteriori dei due emisferi, a dominanza alterna e privi di tendenza alla sincronizzazione. La bambina eseguiva ulteriore controllo neuroradiologico RM encefalo che mostrava la comparsa di aree di alterato segnale, iperintense nelle sequenze a TR lungo e tenuamente ipointense nelle sequenze a TR breve, a livello del peduncolo cerebrale medio e superiore di destra, in corrispondenza della corteccia cerebellare antero-superiore e paravermiana omolateralmente, prive di effetto massa. L'ecocardiografia trans-toracica riscontrava minimo shunt sinistro-destro secondario a difetto interatriale tipo ostium secundum in sede postero-superiore (3 mm). Su indicazione della

consulente cardiologa pediatra abbiamo avviato terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico alla dose di 5 mg/kg/die per os. Dopo tale provvedimento la bambina non ha manifestato ulteriore sintomatologia neurologica e dopo 3 mesi è stato pertanto possibile sospendere il levetiracetam. La bambina prosegue terapia antiepilettica con carbamazepina e terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico ed è seguita dalla Neuropsichiatria territoriale con sedute settimanali di fisioterapia. All'ultimo controllo di Novembre 2016 l'obiettività neurologica è risultata nella norma.

Discussione

In età pediatrica, l'ictus cerebrale ha un'incidenza di 1.1-4.3 per 100.000 e si caratterizza per maggiori difficoltà nella diagnosi e nel trattamento rispetto all'età adulta in relazione alla diversità dei fattori di rischio e della modalità di presentazione. Facendo riferimento ai Paesi Occidentali, in età adulta gli ictus di natura ischemica rappresentano l'80-85% del totale, mentre in età pediatrica sono circa il 55%. I fattori di rischio includono drepanocitosi, cardiopatie congenite e acquisite, traumi cranici, infezioni, anemia, disordini protrombotici, condizioni rare (es. Moyamoya) ed altri. Nel 30% circa dei pazienti non è possibile identificare una causa [1]. In relazione all'infarto cerebellare, l'incidenza in età adulta è approssimativamente dell'1.5%, mentre non è nota l'incidenza in età pediatrica. Nel 40% dei casi la causa è rappresentata dall'occlusione arteriosa di natura non aterosclerotica per dissezione dell'arteria vertebrale nel territorio dell'arteria cerebellare postero-inferiore (PICA) o, soprattutto per quanto riguarda il territorio dell'arteria cerebellare superiore (SCA), da cardioembolismo correlato principalmente a malattia reumatica valvolare e a pervietà del forame ovale. Più raramente sono implicate cause ematologiche, in particolare il deficit di proteina S, ed emicrania [2]. L'ictus cerebellare con interessamento del territorio della SCA o con infarto "non territoriale" si manifesta con vertigini, ed instabilità nella marcia per atassia degli arti (sindrome cerebellare). Quando la lesione interessa il territorio della PICA si associa spesso anche cefalea [2]. La pervietà del forame ovale (PFO) è una condizione riscontrabile in circa il 25% della popolazione adulta; l'aumentato rischio di ictus può essere correlato ad una "embolizzazione paradossa" in cui l'embolo sfugge la filtrazione nel circolo polmonare e, tramite il forame ovale pervio, passa nella circolazione sistemica, oppure ad una trombosi in corrispondenza del forame, con successiva embolizzazione. La diagnosi di PFO quale causa di ictus è una diagnosi di esclusione. La diagnosi strumentale si effettua mediante ecocardiografia transtoracica e, in caso di negatività, tramite ecocardiografia transesofagea. In caso di riscontro di PFO è opportuno eseguire altri accertamenti per valutare la presenza di altri fattori di rischio. La scelta dell'approccio terapeutico è controversa: generalmente viene preferito un approccio medico, con farmaci antiaggreganti (acido acetilsalicilico) oppure con farmaci anticoagulanti (warfarin o eparina a basso peso molecolare), poiché l'approccio chirurgico, a cui si ricorre in caso di anomalie anatomiche (es. aneurisma del setto interatriale, PFO > 4 mm, valvola di Eustachio > 10 mm) o cliniche (ictus ricorrente, trombofilia, trombosi venosa profonda, multiple lesioni ischemiche),

non previene la ricorrenza entro due anni. La terapia prevede, inoltre, il trattamento degli altri fattori di rischio eventualmente rilevati [3].

Bibliografia

1. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of Stroke in Infants and Children. *Stroke*, 2008; 39: 2644-2691.
2. Barinagarrementeria F, Amaya LE, Cantù C. "Causes and Mechanisms of Cerebellar Infarction in Young Patients". *Stroke*, 1997;28:2400-2404.
3. Khan R, Chan AK, Mondal TK, et al. "Patent foramen ovale and stroke in childhood: a systematic review of the literature". *European Journal of Paediatric Neurology*, July 2016, Vol 20 (4): 500-511.

Corrispondenza

annamariabuffagni@yahoo.it

Una grande imitatrice e dissimulatrice

Loizzo V.¹, Ladisa E.¹, Fontana I.², Amarri S.², Iughetti L.³

1. Scuola di specializzazione in Pediatria, Univ. di Modena e Reggio
2. U.O. Pediatria, IRCCS ASMN, Reggio Emilia
3. U.O. Pediatria, AOU Policlinico di Modena

Caso clinico

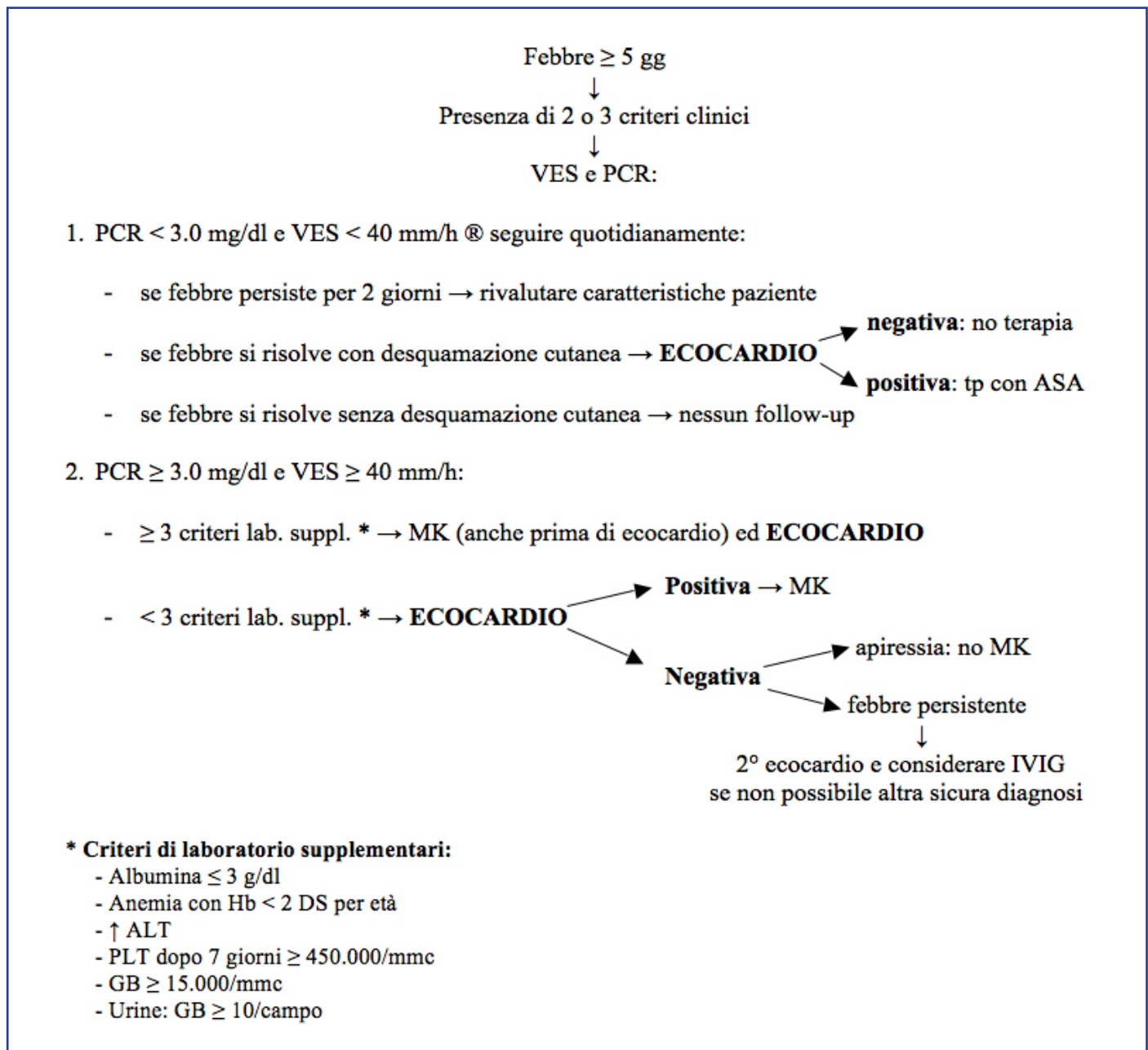
C., 3 mesi e 25 giorni, viene condotta presso il Pronto Soccorso per febbre da 3 giorni fino a 39.8°C, vomito ed alvo scomposto associati a calo dell'alimentazione. In PS C. si mostra irritabile, ma consolabile, febbrile con rash eritematoso al tronco, restante obiettività nella norma. Vengono eseguiti: esame urine (esterasi leucocitaria presente, nitriti assenti, leucociti 236/mmc), urino-coltura ed esami ematochimici urgenti che mostrano quadro di leucocitosi neutrofila associata ad aumento degli indici di flogosi (GB 23.240/mmc, N 71.5%, PCR 12.39 mg/dl, PCT 2.18 mg/dl) e lieve rialzo delle transaminasi. Pertanto, nel sospetto di IVU, C. inizia terapia antibiotica con Cefotaxime ev. Per la persistenza dello stato febbrile ed ulteriore incremento della leucocitosi neutrofila e degli indici di flogosi (PCR max 18.73 mg/dl), con comparsa di piastrinosi, anemia ed incremento della VES (80 mm), sono state effettuate ulteriori indagini: RX-torace, negativo per focolaio in atto; rachicentesi, liquor limpido a goccia ravvicinata, lieve aumento di cellularità a prevalenza linfomonocitaria; ecografia addome ed ecografia cerebrale (nella norma); ecocardiografia (lieve dilatazione del tronco comune della coronaria sinistra, tuttavia entro il range di normalità); EEG (privo di chiare anomalie focali o generalizzate) e consulenza neuropsichiatrica infantile che ha posto il sospetto di verosimile infezione meningea e consigliato copertura con Aciclovir. In 4° giornata di ricovero, in terapia con Cefotaxime ed Aciclovir, C. si è mostrata ancora febbrile (8° giorno) e si è osservata la comparsa di sfumato edema delle estremità. Tutte le indagini infettivologiche condotte fino a quel momento (urinocoltura, ricerca diretta virus su feci, coprocoltura, tampone faringeo per virus e batteri respiratori, colturale liquor, consensus per virus erpetici e PCR per Enterovirus su liquor, colturali dei tamponi di superficie, sierologie per Rosolia, HSV 1-2, Adenovirus, EBV, CMV, Toxoplasma) non hanno fornito riscontro significativo, pertanto

sono state ripetute rachicentesi ed ecocardiografia. L'indagine chimico-fisica del liquor è risultata sovrapponibile alla precedente, permettendo quindi di escludere la presenza di un processo infettivo meningeo resistente alla terapia antibiotica in corso. Il controllo ecocardiografico, condotto a 48 ore dal precedente, ha mostrato incremento della minima dilatazione nota a carico della coronaria sinistra e comparsa di nuova lesione alla coronaria destra. Valutando i reperti clinici, laboratoristici e strumentali a disposizione, avendo escluso ogni possibile quadro infettivo, è stato posto il sospetto diagnostico di Malattia di Kawasaki (MK), avviando la terapia con IVIG ed ASA ad alto dosaggio. In corso di somministrazione delle IVIG C. si è sfebbrata, mantenendosi poi stabilmente apiretica, confermando quindi la diagnosi di Malattia di Kawasaki atipica: dopo oltre 48 ore di apiressia è stato ridotto l'ASA a dosaggio antiaggregante. Al successivo controllo ematochimico si è osservato: netta riduzione degli indici di flogosi e della leucocitosi, con ulteriore incremento della piastrinosi, della VES e comparsa di ipergammaglobulinemia, alterazioni laboratoristiche compatibili con la MK.

Discussione

La MK è una vasculite acuta sistemica che colpisce i vasi di medio calibro di tutti i distretti dell'organismo, autolimitante, ad eziologia sconosciuta, probabilmente multifattoriale [1]. L'incidenza annuale varia tra 3.4 e 100/100.000, è maggiore nel genere maschile e nella popolazione asiatica, interessa prevalentemente la fascia d'età tra i 9 e gli 11 mesi [1]. La forma tipica è definita come febbre persistente oltre 5 giorni, generalmente poco responsiva ai comuni antipiretici, associata a 4 o più criteri clinici tra: alterazioni della mucosa orale e delle labbra, alterazioni delle estremità, rash cutaneo polimorfo maculo-papuloso, congiuntivite bilaterale, linfadenomegalia laterocervicale bilaterale. Di più difficile identificazione sono le forme incomplete ed atipica, le quali hanno incidenza stimata intorno al 40% nei bambini ≤ 12 mesi, contro il 10-12% nei bambini di età > 12 mesi [2]. Comune denominatore sono la febbre che perdura oltre 5 giorni e le dilatazioni coronariche, associate nella forma incompleta alla presenza di 2-3 criteri clinici tipici, mentre nella forma atipica, che più frequentemente interessa pazienti sotto i 6 mesi di età, si riscontra uno stato flogistico sistemico con interessamento di organi non tipicamente coinvolti nella MK. La diagnosi di MK si basa su dati clinici e laboratoristici, nessuno patognomonico, pertanto si tratta di una diagnosi di esclusione. I riscontri ematochimici sono aspecifici, spesso indicativi di processo infiammatorio/infettivo in atto, quindi possono solo supportare la diagnosi nei pazienti con segni clinici compatibili con MK, o favorirne l'esclusione. A tale scopo l'American Academy of Pediatrics ha redatto un algoritmo atto a supportare il clinico nella formulazione del sospetto diagnostico, per avviare così precocemente il trattamento specifico ove indicato (Tabella 1). Particolarmente articolata sarà la diagnosi differenziale con patologie infettive tra le quali: Adenovirus, Enterovirus, CMV, EBV, HSV, Parvovirus B19, HHV 6, Rosolia, Scarlattina, Sindrome da shock tossico; Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, linfadenite laterocervicale batterica, Bartonellosi, Rickettiosi, Tularemia, Leptospirosi; o su base autoimmune: reazioni da ipersensibilità a farmaci, sindrome di Stevens-Johnson, artrite idiopatica giovanile, panarterite nodosa, sarcoidosi, acrocinia da intossicazione da mercurio. Nelle forme incomplete ed atipiche la diagnosi è ancora più complessa, infatti si presentano con quadri clinici sfumati,

Tabella 1. Algoritmo diagnostico (da voce bibliografica 1)



di difficile inquadramento in criteri specifici, comuni ad un più ampio spettro di patologie, quindi sono soggette ad un elevato rischio di ritardo diagnostico. La terapia prevede la somministrazione di una dose (2 g/kg) di IVIG entro 10 giorni dalla comparsa della febbre, associando ASA ad alto dosaggio (80-100 mg/kg/die in 4 somministrazioni), fino a 48-72 ore di apiressia, per un massimo di 14 giorni [1]. Successivamente si prosegue ASA al dosaggio anti-aggregante (3-5 mg/kg/die) per 6-8 settimane dall'esordio di malattia nei pazienti senza alterazioni coronariche, mentre, ove presenti, la durata della terapia anti-aggregante dipenderà dal grado delle lesioni e dall'evoluzione delle stesse [1]. La prognosi è estremamente variabile, le sequele cardiologiche possono insorgere anche a distanza ed in età adulta [2], motivo per cui il follow-up prevede esecuzione di ecocardiogramma a 2, 4 e 8 settimane dall'inizio della malattia, o più frequentemente in caso di complicanze cardio-vascolari, mentre gli esami ematochimici devono essere rivalutati fino a normalizzazione [1]. Solitamente il 50-70% degli aneurismi coronarici va incontro

a risoluzione entro 1-2 anni dall'esordio di malattia [1].

Conclusioni

I controlli ecografici condotti da C. hanno mostrato risoluzione della dilatazione coronarica destra e riduzione dell'ectasia sinistra a 4 settimane dall'esordio di malattia. In concomitanza, agli esami ematochimici si è osservato miglioramento di piastrinosi, ipertransaminasemia ed ipergammaglobulinemia, con normalizzazione della conta leucocitaria, anemia ed indici di flogosi. La nostra C. ha presentato una forma atipica di MK, caratterizzata da febbre persistente oltre 7 giorni, rash fugace, meningite asettica, screezio epatico, manifestazioni gastrointestinali, edema delle estremità e le seguenti alterazioni laboratoristiche: leucocitosi neutrofila, anemia, piastrinosi, ipertransaminasemia, incremento di VES e PCR, piuria sterile. Tali riscontri, seppur menzionati nelle linee guida SIP, non hanno permesso una diagnosi immediata, in quanto, pur consentendo di porre il sospetto diagnostico, la loro aspecificità ha reso necessario escludere

in prima istanza le altre patologie di cui la MK rappresenta una grande imitatrice. Questo dato giunge a conferma della complessità diagnostica della MK, soprattutto nelle sue forme atipica ed incompleta. Pertanto, è fondamentale formulare il sospetto in tutti i lattanti di età inferiore ai 6 mesi con febbre da almeno 7 giorni ed infiammazione sistemica documentata, senza altra causa spiegabile. In tal caso è indicata un'osservazione clinica attenta e ripetute valutazioni ecocardiografiche, per determinare precocemente l'insorgenza di aneurismi coronarici ed avviare tempestivamente la terapia.

Bibliografia

1. Marchesi A., Pongiglione G., Rimini A., et al. "Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane." *Prospettive in Pediatria* 2008; 38: 266-83.
2. Marchesi A., Gonfiantini M.V., Salata M., et al. "Le insidie della malattia di Kawasaki." *Rivista di Immunologia ed allergologia pediatrica* 2008; 13-20.

Corrispondenza

vitalianoalozzo@gmail.com

Quando la febbre non passa...

Della Greca A.¹, Cennamo F.¹, Quartacolosso R.¹, Ruozi B.¹, Caf-farra M.¹, Riscassi S.¹, Arlotta A.², Maffini V.³, Rubini M.³

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli studi di Parma
2. Oncematologia Pediatrica, Ospedale Maggiore di Parma
3. Pediatria Generale e d'Urgenza. Ospedale Maggiore di Parma

Caso clinico

A. giungeva alla nostra attenzione per comparsa di esantema pruriginoso alle mani ed ai piedi in corso di febbre; in tale occasione veniva dimessa a domicilio con diagnosi di esantema virale. A. tornava alla nostra attenzione dopo due giorni per persistenza della febbre (TC max 38.7 °C), aumento dell'esantema e comparsa di dolore articolare. Alla prima valutazione clinica A. si presentava in buone condizioni generali e di idratazione. Si evidenziava esantema pruriginoso agli arti inferiori, agli arti superiori ed al viso; edema al volto ed occhi alonati. Lamentava dolore bilaterale ai polsi, alle ginocchia ed alle caviglie, in assenza di franchi segni di artrite. La restante obiettività risultava nei limiti. Venivano eseguiti esami emato-chimici che documentavano presenza di trombocitopenia (PLT 91000/uL), rialzo delle transaminasi (AST 100 U/L e ALT 87 U/L) ed aumento degli indici aspecifici di flogosi (PCR 22.1 mg/L). A. è stata dunque ricoverata presso il reparto di Pediatria generale e d'Urgenza del nostro Ospedale per gli accertamenti e le cure del caso. Durante la degenza la paziente è stata sottoposta ad esami ematologici seriati che hanno documentato un quadro di infiammazione sistemica associato ad iperferritinemia (Ferritina > 7500ng/mL). Nel corso del ricovero la bambina ha presentato persistenza di febbre e artralgie con elementi artritici, ossia calor, tumefazione e comparsa di versamento articolare a carico delle caviglie, ginocchio destro, gomiti bilateralmente e spalla destra, documentati anche all'ecografia osteo-articolare. Ad approfondimento diagnostico sono state eseguite ricerche delle principali infezioni virali e batteriche mediante tamponi faringei, sierologie ed emocolture,

tutte risultate negative per infezioni in atto. Per tale condizione clinica, nel sospetto di patologia immunomediata, sono state eseguite: valutazione oculistica (negativa per uveite), cardiologica (completa di ECG ed ecocardiogramma: nella norma), valutazione degli organi ipocondriaci e ricerca di linfadenopatie profonde mediante Rx torace ed ecografia addominale, risultate negative. È stato, inoltre, eseguito aspirato del midollo osseo in sedazione profonda, dalla cresta iliaca postero-superiore destra, la cui analisi è risultata negativa per infezioni virali e atipie cellulari, ed ha mostrato un quadro di iperattività cellulare senza segni di emofagocitosi, compatibile con patologia autoimmune. I dati clinico-anamnestici hanno, dunque, confermato il sospetto diagnostico di artrite giovanile poliarticolare FR e ANA negativa associata a manifestazioni sistemiche, per cui è stata intrapresa terapia immunomodulante polifarmacologica con Metilprednisolone, Methotrexate e Ciclosporina orale. La terapia è stata ben tollerata ed ha determinato un rapido miglioramento della sintomatologia articolare con risoluzione del dolore, della limitazione funzionale e della febbre. Alla dimissione si evidenziava iniziale risoluzione del rash cutaneo e gli esami ematici di controllo hanno documentato iniziale riduzione degli indici di flogosi sistemica. La patologia da cui A. è risultata affetta riconosce una natura auto-infiammatoria con andamento cronico e può presentare fasi di remissione alternate ad eventuali riacutizzazioni nel corso del tempo, soprattutto in conseguenza a fenomeni che stimolino la peculiare reattività flogistica del sistema immunitario (per es.: episodi infettivi intercorrenti, interventi chirurgici, esposizione ad agenti chimico-fisici, traumi maggiori, ecc.). È stato pertanto indispensabile una prosecuzione dei periodici controlli clinici e laboratoristici, tutt'ora in corso, la cui cadenza temporale viene stabilita sulla base dell'andamento clinico. Alle rivalutazioni clinico-laboratoristiche successive alla dimissione, prima eseguite in regime di DH poi ambulatoriale, A. si è sempre presentata in buone condizioni cliniche generali; dall'inizio del trattamento ha presentato stabile remissione clinica della patologia ed assenza di riacutizzazione di artrite, senza manifestazioni infettive di rilievo. Ha progressivamente scalato il dosaggio dello steroide per os, e dopo tre mesi di terapia con Methotrexate endovena (15 mg una volta alla settimana per 3 settimane al mese) ha intrapreso somministrazione di Methotrexate sottocute secondo analogo schema per altri tre mesi (15 mg una volta alla settimana per tre settimane al mese), poi il dosaggio è stato ridotto a 15 mg sottocute/settimana per due settimane al mese. Sta inoltre proseguendo terapia con Ciclosporina (allo stesso dosaggio iniziale: 50 mg per 3 volte/die per 6 giorni alla settimana), associata a protezione gastrica e integrazione con Acido folico e Vitamina D.

Discussione

Si definisce sistemica l'artrite in una o più articolazioni associata o preceduta da febbre della durata di almeno due settimane, rilevata in almeno 3 giorni consecutivi e accompagnata da uno o più dei seguenti segni: • rash evanescente; • linfadenomegalia generalizzata; • epatomegalia e/o splenomegalia; • sierosite. Devono essere attentamente escluse altre cause di artrite tramite la valutazione dell'anamnesi medica, un esame obiettivo ed esami di laboratorio. L'artrite idiopatica giovanile sistemica rappresenta circa il 10-20% dei casi di AIG. Può insorgere a qualsiasi età, con 2 picchi di maggiore incidenza, il primo tra 1 e 4 anni e l'altro tra i 10 e 12 anni; colpisce con uguale frequenza maschi e femmine. Non esistono esami di laboratorio o strumentali specifici per la

diagnosi di sAIG, che è essenzialmente clinica e di esclusione di tutte le patologie che possono esordire con artrite: gli esami sono utili per aiutare il processo di esclusione, possono supportare la diagnosi e le loro alterazioni riflettere lo stato di attività della malattia. Il decorso della forma sistemica di AIG è altamente variabile. I pazienti affetti da tale patologia tipicamente si presentano con periodi caratterizzati da picchi febbrili e rash, con artralgie ed artriti di diversa entità. Questi sono spesso seguiti da periodi di relativa quiescenza delle manifestazioni sistemiche. Comunque ci sono bambini che presentano una malattia sistemica persistentemente attiva, che hanno una prognosi peggiore. L'obiettivo prioritario del trattamento è la remissione clinica, con il raggiungimento di uno stato di malattia inattiva. In caso di risposta solo parziale la terapia deve essere modificata, ove clinicamente possibile, con l'obiettivo di ottenere almeno la remissione clinica in corso di trattamento. Il trattamento iniziale si basa sull'utilizzo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). I FANS sono farmaci sintomatici dotati di azione anti-infiammatoria, analgesica ed antipiretica. Quelli di uso più comune nell'AIG sono il Naprossene (15 mg/kg/die), l'Ibuprofene (30-40 mg/kg/die) e l'Indometacina (1-3mg/kg/die). L'effetto terapeutico dei FANS si esplica soprattutto a carico dell'infiammazione articolare, ma è lento e progressivo nel corso delle prime settimane di terapia. Gli steroidi somministrati per via generale hanno una potente azione anti-infiammatoria ed immunodepressiva, ma i loro effetti collaterali (ritardo di crescita, e osteoporosi generalizzata) ed il fatto che non sono in grado di modificare la storia naturale della patologia, ne limitano fortemente l'impiego. Vengono usati nelle forme di sAIG sia per trattare le forme che non rispondono alla sola terapia con FANS, che per la terapia delle complicanze (MAS). Basse dosi di cortisone possono anche trovare impiego come farmaco ponte per controllare dolore e rigidità articolare nell'attesa dell'effetto dei farmaci di secondo livello. Il Methotrexate rappresenta il farmaco di secondo livello di prima scelta, e rientra nella categoria dei cosiddetti DMARD (farmaci che modificano il decorso della patologia). Uno studio controllo ha dimostrato che il massimo dell'effetto si raggiunge con 15 mg/m² di superficie corporea una volta alla settimana per via orale o parenterale, e che dosi superiori non sono associate ad un risultato terapeutico migliore. Un miglioramento significativo si osserva in cima il 70% dei casi dopo 3-6 mesi di trattamento. La sAIG è associata ad un aumento dei livelli circolanti di diverse citochine. Studi sperimentali supportano l'uso di anticorpi monoclonali o recettori solubili per inibire le citochine pro-infiammatorie in pazienti con sAIG. Tra questi, i più efficaci farmaci biologici per la forma sistemica di AIG sono quelli che inibiscono le citochine IL-1 e IL-6. I farmaci anti TNF (etanercept, adalimumab ed Infliximab) sono risultati meno efficaci nella sAIG. I farmaci dunque più utilizzati nella forma sistemica sono l'Anakinra (anti IL-1) e il Tocilizumab (anti IL-6). L'altro cardine essenziale del trattamento dell'AIG è rappresentato, inoltre, dalla terapia riabilitativa, che ha lo scopo di mantenere una buona funzionalità articolare prevenendo l'atrofia muscolare, le retrazioni dei tessuti molli e l'insorgenza di eventuali deformazioni.

Bibliografia

1. American College of Rheumatology, Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb. 46 (2):328-46.
2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Apr. 63(4):465-82.

3. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial) *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):747-54

Corrispondenza

autore: anna.dellagrecia@studenti.unipr.it

A volte ritornano...

Gencarelli J.¹, Borraccetti N.¹, Borgna C.¹, Maggiore G.¹

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Cliniche, Sezione di Pediatria, Università di Ferrara

Introduzione

In tutto il mondo, la pertosse colpisce circa 48.5 milioni di persone ogni anno. Nel 2013, la malattia ha causato 61.000 decessi, un dato in forte diminuzione rispetto ai 138.000 registrati nel 1990. Tuttavia, il numero è ancora elevato, considerata l'estrema diffusione della vaccinazione; quest'ultima infatti, assieme all'adozione della terapia antibiotica, ha significativamente diminuito l'incidenza e la letalità della malattia; oltretutto modificandone l'epidemiologia. In epoca pre-vaccinazione, il rapporto tra incidenza e mortalità era alto, la malattia colpiva principalmente bambini di età inferiore a 5 anni ed i frequenti boosters naturali mantenevano alta l'immunità negli adulti. In epoca post-vaccinazione invece, l'alto tasso di copertura vaccinale in età pediatrica ha comportato una riduzione non solo dell'incidenza in età pediatrica, ma anche delle occasioni di boosting naturale. Per queste ragioni, la malattia sta ora aumentando in adolescenti e adulti che hanno perso la loro protezione immunitaria e che diventano fonte d'infezione per i bambini che non hanno ancora iniziato o completato il ciclo primario di vaccinazione. Oggi quindi i neonati/lattanti rappresentano la categoria più a rischio in termini di mortalità e morbilità: il caso clinico di seguito riportato, ne rappresenta un esempio [1].

Caso clinico

R., lattante di 2 mesi in buona salute, viene condotta in Pronto Soccorso perché da una settimana presentava tosse e rinite, con episodi accessuali di tosse associati a cianosi periorale, difficoltà respiratoria, e riduzione dell'apporto alimentare. Durante il colloquio con i genitori emerge che la mamma ha avuto, nel mese precedente, tosse per alcune settimane, che le ha causato una frattura costale. All'esame obiettivo R. presenta pianto esauribile, tosse dai toni lievemente disfonici, refill capillare di 3 sec; al torace l'ingresso d'aria è discreto bilateralmente con rumori trasmessi, qualche rientramento intercostale, frequenza respiratoria di 58 atti/minuto e Sat O₂ 98% in aria ambiente. Restante obiettività nella norma. Il suo peso alla nascita era di 3.565g, mentre in visita pesa 4.510g. Agli esami ematochimici i leucociti sono 51 mila, di cui 28mila linfociti, alcuni dei quali con nucleo clivato, 3% di mielociti e numerose cellule "rotte". L'Rx torace non pre-

senta invece alcuna alterazione. Si decide quindi per il ricovero. In reparto, per le difficoltà all'alimentazione, è posta in infusione glucoeletrolitica e viene iniziata antibiotico-terapia con Amoxicillina e Claritromicina. Dato il quadro suggestivo per pertosse, emerso allo striscio di sangue (apprezzabili numerose ombre di Gumprecht e granulazioni tossiche endocitoplasmatiche nei PMN), si esegue tampone nasofaringeo che risulta appunto positivo per Bordetella pertussis. Viene quindi interrotta la terapia con Amoxicillina e continuata la Claritromicina ev per una durata di 10 giorni totali di terapia antibiotica. Durante la degenza la piccola presenta soltanto qualche accesso di tosse della durata di pochi secondi, mentre, la persistente difficoltà all'alimentazione determina un progressivo calo ponderale, fino ad un peso minimo di 4.200 g, con una perdita del 7% rispetto al peso corporeo all'ingresso, in 17 giorni di ricovero. Al fine di farle recuperare l'appetito viene inizialmente impostata terapia con Paracetamolo e Ranitidina, con parziale beneficio. Poi, in ragione della comparsa di edema palpebrale bilaterale e sospetto interessamento delle prime vie aeree per la presenza di pianto disfonico, si avvia terapia con Betametasona per 7 giorni. Per approfondire le ragioni di questo edema, si esegue un'ecografia encefalica e il controllo della diuresi, che risultano però nella norma. La valutazione otorinolaringoiatrica con videolaringoscopia esclude problematiche a carico delle alte vie aeree, fatta eccezione per una piccola lesione sul palato molle che comunque non giustifica la sospetta sintomatologia disfagica. Dato il proseguimento dello stato di ipoalimentazione, con conseguente importante calo ponderale, si decide di indagare il tratto digerente tramite eco addome ed esofagogastroduodenoscopia risultate entrambe nella norma. A completamento diagnostico, viene eseguita inoltre una visita cardiologica e, al fine di escludere complicanze neurologiche, ecografia encefalo, EEG e RM encefalo risultati tutti nella norma. Onde evitare l'instaurarsi di un disturbo del comportamento alimentare si avvia quindi una dieta ad orari e quantità fissi e si ricorre all'utilizzo del sondino nasogastrico. Dalla 19ª giornata di ricovero, R. migliora finalmente l'introito alimentare e ricomincia a crescere di peso, per cui in 22ª giornata interrompe l'infusione ev ed in 24ª giornata si rimuove il SNG. Viene quindi dimessa in 25ª giornata di ricovero con un peso di 4.590g, con un aumento di 80g rispetto al peso all'ingresso.

Discussione

La pertosse, nota anche come tosse dei 100 giorni, è un'infezione respiratoria causata da Bordetella pertussis, un bacillo pleiomorfo Gram-negativo. Il batterio, una volta introdotto nel tratto respiratorio dell'individuo, aderisce alle cellule ciliate dell'epitelio per mezzo di adesine ed esplica la sua azione patogena attraverso la produzione di alcune tossine. La trasmissione, esclusivamente interumana e aerogena, avviene attraverso le goccioline di Flugge. Il periodo d'incubazione è abitualmente di 7-10 giorni [1]. La malattia esordisce con sintomi lievi a carico delle alte vie aeree, arrivando a causare gravi accessi parossistici di tosse. I sintomi tendono poi gradualmente a diminuire. La febbre è assente o minima. Nelle forme tipiche sono distinguibili tre fasi, ciascuna della durata di circa due settimane: catarrale (periodo clinicamente aspecifico ma di massima contagiosità), parossistica (periodo caratterizzato da accessi di tosse spasmodica) e convalescente (progressiva riduzione del numero, della severità e della durata degli accessi di tosse). La tosse, tendenzialmente produttiva nel periodo catarrale, si fa più insistente, secca, stizzosa, a

colpi ravvicinati. L'accesso consiste in una serie di colpi di tosse secchi e ravvicinati, seguiti da una tipica rumorosa inspirazione a glottide chiusa.

La malattia è particolarmente grave nel 1° e nel 2° anno di vita; in questa fascia di età l'incidenza di malattia, l'ospedalizzazione e i decessi sono particolarmente elevati (letalità 0.2% e 4%, rispettivamente nei paesi sviluppati ed in via di sviluppo) [2]. Le complicanze gravi, relativamente rare, possono risultare fatali e sono generalmente distinte in neurologiche (encefalite, convulsioni), respiratorie (brucopolmonite e polmonite) e nutrizionali. L'encefalite, relativamente rara, è una complicanza particolarmente temibile in quanto correla con decessi o esiti permanenti. Le complicanze polmonari sono in assoluto le più frequenti (circa il 10% dei casi) e sono correlate con la maggior parte dei decessi. Infine, un'altra complicanza, non meno rilevante, è il deficit nutrizionale, spesso correlato con il vomito [3-4]. La severità del quadro clinico è inversamente proporzionale all'età del soggetto; nei lattanti con meno di 6 mesi la malattia può avere un decorso atipico e può causare gravi sintomi e complicazioni [1]. Nel caso specifico R. ha presentato una breve fase catarrale e qualche accesso di tosse associato a facies pertussioide (volto tumido, edema palpebrale, emorragie congiuntivali e cianosi). In uno studio multicentrico che ha incluso 2.137 casi di pertosse in pazienti non vaccinati (80% aveva meno di 6 anni), il rischio di complicanze era del 6%, ma per i lattanti di età inferiore a 6 mesi il rischio era pari al 24%. Età di insorgenza inferiore a 60 giorni, durata della tosse inferiore a 7 giorni e la necessità di ossigenoterapia erano associati ad un rischio maggiore di complicanze. L'apnea e la perdita di peso secondaria a difficoltà dell'alimentazione sono le complicanze che si presentano quasi esclusivamente nei lattanti. L'apnea di solito è associata alla tosse parossistica ma può emergere anche spontaneamente, probabilmente in relazione allo stimolo vagale [3]. Nel caso di R. il significativo calo ponderale non è stato spiegato da nessun'altra complicanza. Gli esami eseguiti hanno escluso cause cardiache, gastrointestinali, neurologiche ed otorinolaringoiatriche. Attualmente, i dati della letteratura forniscono limitate informazioni riguardo alle cause determinanti la perdita di peso, generalmente dovuta al vomito, che a sua volta è secondario all'accesso di tosse. Nel caso specifico, tale sintomatologia è scarsamente presente e il calo ponderale, data l'esclusione delle possibili complicanze sottostanti, non può che essere attribuito alla difficoltà di alimentazione, quindi secondaria alla pertosse stessa. Inoltre, epidemiologicamente parlando, a sostegno di quanto già esposto, anche in questo caso la fonte di infezione è rappresentata da un adulto, in particolare la madre.

Conclusioni

Di fronte ai dati epidemiologici emersi, sorge la necessità di mettere in atto una strategia efficace di prevenzione, al momento ancora in fase di definizione. Attualmente la strategia principale consiste nella somministrazione di una dose di vaccino Tdpa a tutte le donne tra le 27 e le 36 settimane di gravidanza. In tal modo gli anticorpi materni sono trasferiti al feto per via transplacentare, e la protezione così ottenuta dura almeno sino all'epoca d'inizio del ciclo vaccinale del bambino. In questo modo anche i più piccoli saranno protetti! [2]

Bibliografia

1. Gabutti G, Rota MC, Pertussis: A Review of Disease Epidemiology Worldwide and in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2012; 9 : 4626–38
2. WHO, Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2010; 85: 385-400
3. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997;100 : E10
4. Greenberg DP, von König CH, Heininger U. Health burden of pertussis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S39.

Corrispondenza

autore: gencarelli.jessica@gmail.com

Un'asma infida

Boncompagni A.¹, Cenciarelli V.¹, Bergamini BM.^{1,2}, Iughetti L.^{1,2}

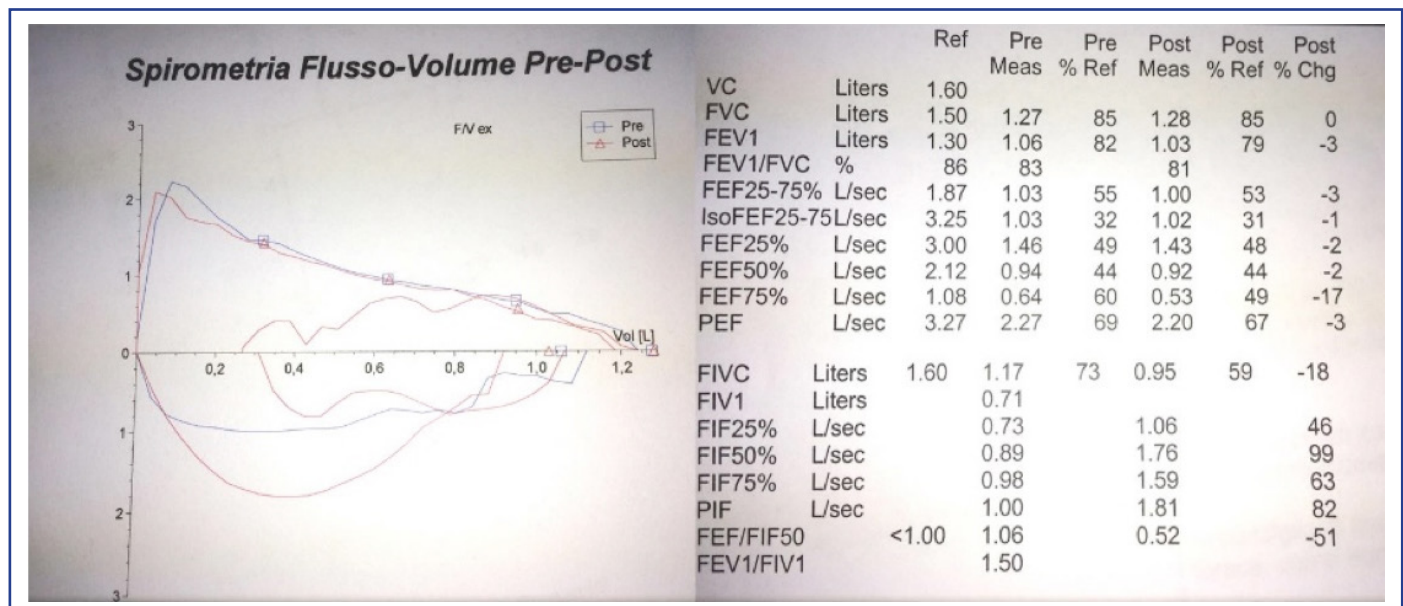
1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienza Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, AOU Policlinico di Modena

Caso Clinico

F.A., nulla da segnalare nel periodo neonatale. Dall'età di due anni plurimi accessi in Accettazione Pediatrica per bronchite. A 3 anni di vita ricovero presso il reparto di Pediatria per insufficienza respiratoria in corso di polmonite basale destra. A 3 mesi di distanza ulteriore accesso in Accettazione Pediatrica per distress respiratorio con riscontro di addensamento parenchimale al lobo superiore destro. All'età di 5 anni inviata dal Curante all'Ambulatorio di Broncopneumologia Pediatrica per episodi di wheezing in corso di episodi infettivi e focolai recidivanti. Alla prima visita l'obiettività risultava sostanzialmente nella norma ad eccezione di soffio sistolico 1-2/VI in relazione ai quali i ge-

nitori riferivano di aver eseguito accertamenti risultati negativi. All'anamnesi emergevano inoltre dispnea e tosse da sforzo. Non veniva riferita familiarità per atopia ed asma, non dermatite né sintomi riferibili ad allergia alimentare. Nell'ipotesi di addensamenti fugaci in corso di broncospasma veniva impostata terapia inalatoria con Fluticasone 50 mcg 2 puff con distanziatore al mattino e alla sera e venivano inoltre programmati accertamenti di approfondimento. Gli esami ematici comprensivi di assetto marziale e immunologico risultavano sostanzialmente nella norma ad eccezione di una lieve anemia microcitica. Lo screening per celiachia, il test del sudore e il test Quantiferon-TB risultavano negativi; la ricerca delle IgE specifiche per inalanti e alimenti evidenziava lieve positività all'albumine senza correlato clinico. Dall'inizio della terapia per i successivi due anni abbiamo assistito a un miglioramento della sintomatologia con rarefazione degli episodi broncospastici e nessuna ricorrenza di addensamenti parenchimali. Viste le condizioni di remissione dei sintomi è stata sospesa la terapia di fondo nei mesi estivi senza recidive. All'età di 6 anni è stata eseguita per la prima volta una curva flusso/volume risultata nella norma per flussi con morfologia lievemente concava (FEV1 95% FVC% 97 FEV1/FVC% 99 MEF% 25-75% 64). Nei successivi controlli ambulatoriali, nonostante il riferito benessere clinico, abbiamo però assistito a un progressivo peggioramento della funzionalità polmonare con riduzione dei flussi espiratori e comparsa di un quadro misto restrittivo-ostruttivo non responsivo al test con broncodilatatore. È stata pertanto tentata modifica della terapia con Salmeterolo 25 mcg + Fluticasone 125mcg 2 puff al mattino e alla sera con distanziatore in associazione ad un cortisonico per via generale per qualche giorno. Al controllo a distanza di circa 2 mesi non venivano riferiti nuovi episodi di broncospasma, ma un solo episodio di tracheobronchite. Il controllo spirometrico continuava ad evidenziare un quadro restrittivo non responsivo al broncodilatatore (**Figura 1**). Essendo però riferito benessere clinico si decideva di riprendere la terapia con Fluticasone programmando un controllo a distanza. Nei mesi successivi, nonostante la terapia, la bambina ha ripreso a presentare tosse protratta, bronchiti asmatiformi in corso di flogosi delle alte vie e un ulteriore epi-

Figura 1. Curva flusso/volume base e dopo test con broncodilatatore di F.A. a novembre 2015



sodio di addensamento parenchimale. Visto il quadro clinico e la persistenza di un quadro restrittivo con note che potevano suggerire una ostruzione intratoracica alla prova spirometrica, abbiamo ritenuto necessario effettuare un approfondimento diagnostico con TC del torace con mdc a maggio 2016 (Figura 2). L'approfondimento radiologico ha evidenziato la presenza di "un'anomalia vascolare congenita caratterizzata da arco aortico destroposto e arteria succlavia aberrante che emerge dall'aorta discendente e che può essere responsabile di compressione sulla trachea". La bambina è stata quindi inviata all'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi per effettuare valutazione cardiologica con ripetizione di ECG ed ecocardiogramma. Il caso è stato discusso al meeting cardiocirurgico e in ragione dell'asintomaticità della paziente e l'assenza di compressione esofagea, è stata decisa rivalutazione ad un anno della paziente. All'ultimo controllo presso il nostro Ambulatorio a Dicembre 2016 la madre ha riportato che la bambina è stata sostanzialmente bene ad eccezione di un unico episodio di bronchite asmatiche febbrile. La curva flusso/volume espiratoria forzata ha confermato un quadro restrittivo con bassi flussi e basso loop inspiratorio, non responsivo al broncodilatatore come da compressione intratoracica.

Discussione

Le anomalie vascolari costituiscono un gruppo estremamente eterogeneo di anomalie congenite dell'apparato circolatorio derivanti da errori nello sviluppo embriogenetico caratterizzate da anomalie morfo-strutturali e/o funzionali di varia natura, gravità ed estensione. Tra le malformazioni più rilevanti di interesse broncopneumologico si annoverano gli anelli vascolari, le malformazioni arterovenose polmonari e il ritorno venoso anomalo. Nel periodo embrionario si hanno modifiche strutturali dei vasi mediastinici particolarmente complesse, che possono determinare l'insorgenza di anomalie di formazione degli stessi vasi con il risultato di una compressione esercitata sulla trachea. Si parla di anello vascolare quando un'anomalia vascolare determina per

compressione estrinseca un'ostruzione delle vie aeree. L'anello si dice completo o incompleto a seconda che la trachea e l'esofago siano completamente o parzialmente avvolti dal vaso anomalo. Quelli completi sono il doppio arco aortico e l'arco aortico destroposto con presenza a sinistra del legamento arterioso. Oltre al doppio arco aortico, tra le altre più comuni anomalie vascolari ricordiamo l'arco aortico destroposto, l'arteria innominata aberrante, lo sling dell'arteria polmonare e l'arteria succlavia sinistra aberrante. I sintomi sono comunemente rappresentati da stridore spesso bifasico (esacerbato durante l'alimentazione), tosse secca, cianosi, difficoltà respiratoria, sibili con espirazione prolungata e rumorosa. Possono coesistere disturbi della deglutizione, rigurgiti e vomiti dovuti alla compressione esercitata anche sull'esofago dall'anello vascolare. L'esordio può avvenire alla nascita o in periodi successivi spesso in concomitanza di eventi flogistici a carico delle vie aeree. In alcuni casi l'anomalia può rimanere misconosciuta proprio perché gli episodi di dispnea, wheezing o stridore vengono interpretati come episodi flogistici o asmatici [1]. Dal punto di vista diagnostico, la radiografia del torace e, soprattutto, l'esofagogramma, possono evidenziare incisive riferibili a compressioni estrinseche sulla trachea. Lo sviluppo dell'imaging radiologico a partire dalla seconda metà del XX secolo ha reso possibile un miglioramento nella diagnostica e nella valutazione anatomica tramite l'utilizzo della risonanza magnetica o della TC con m.d.c. [2]. La terapia consiste solitamente nella correzione chirurgica dell'anomalia con prognosi generalmente buona anche se talora residuano disturbi respiratori legati alla malacia dovuta alla compressione sulla trachea. Le prove di funzionalità respiratoria possono aiutare nella diagnosi di pazienti con anelli vascolari in quanto evidenziano un quadro spesso misto ostruttivo-restrittivo a differenza dei pazienti con asma. In conclusione quindi, anche se poco comuni, è bene sospettare la presenza di anelli vascolari in pazienti che presentano quadro sintomatico dubbio con riscontro alle prove di funzionalità polmonare di un quadro restrittivo [3-4].

Figura 2. TAC torace che evidenzia arco aortico destroposto e arteria succlavia aberrante che emerge dall'aorta discendente e può comprimere la trachea.



Bibliografia

1. Guidi R., Midulla F., Mileto F. et al., Le malformazioni delle vie aeree: aspetti clinici e diagnostici, *Pneumologia Pediatrica*, Volume 4, Numero 14, Giugno 2004
2. Berdon W.E. Rings, slings, and other things: vascular compression of the infant trachea updated from the midcentury to the millennium, *Radiology*. 2000, (216):624–632
3. Parker JM, Cary-Freitas B, Berg BW, Symptomatic vascular rings in adulthood: an uncommon mimic of asthma, *J Asthma*, 2000. 37 (3): 275-280.
4. Linna O., Hyrynkangas K, Lanning P et al., Central airways stenosis in school-aged children: differential diagnosis from asthma, *Acta Paediatr*, 2002 Volume 91(4): 399–402

Corrispondenza

ale.bonco@gmail.com

“Un tragico black out”

Bursi S.¹, Calistri L.², Colosimo D.³, Mirabile L.³, Masi S.²

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. di Modena e Reggio Emilia
2. Pronto Soccorso Pediatrico Regionale, AOU “Meyer”, Firenze
3. U.O. Anestesia e Rianimazione, AOU “Meyer”, Firenze

Caso clinico

Una bambina di 16 mesi, condotta in DEA con elisoccorso, trasferita dal PS di un Ospedale periferico per riferita perdita di coscienza dopo prolungata esposizione a calore (abbandono della piccola in auto sotto al sole per circa 4 ore). La piccola era giunta presso il PS di altro centro priva di coscienza, ma con riflesso faringeo presente, TC 40.7°C, SatO₂ 95% in aa, FC 186 bpm e Glicemia 242 mg/dl. Poco dopo l'arrivo, ha presentato episodio convulsivo per cui veniva praticata terapia con Midazolam e Propofol. Erano stati inoltre somministrati Glutazione, Metilprednisolone e Surfactante. Per l'elevata temperatura corporea, era stato praticato raffreddamento con mezzi fisici (ghiaccio retro-nucale e all'inguine e irrigazione tramite sonda rettale). All'arrivo in DEA, la paziente era intubata, ventilata con “va e vieni” con O₂ al 100%, presentava TC 37°C e PV stabili (PA 85/45 mmHg, FC 155 bpm, End-Tidal CO₂ 25 mmHg). Obiettivamente erano presenti al torace rumori respiratori trasmessi diffusi, con restanti reperti toracici, cardiaci e addominali nei limiti di norma. Le pupille erano isocoriche, isocicliche e normoreagenti alla luce. Non erano evidenti escoriazioni, né tumefazioni visibili sul corpo. Date le condizioni cliniche della piccola paziente si allertavano i colleghi Rianimatori, si eseguiva TC encefalo (risultata nella norma) e si ricoverava in Terapia Intensiva. All'ingresso in reparto la bambina, sedata e intubata per via orotracheale, presentava movimenti spontanei e finalizzati e pupille miotiche reagenti allo stimolo luminoso. L'EGA mostrava acidosi respiratoria severa che veniva immediatamente corretta. Veniva reintubata per via nasotracheale e ventilata tramite BiPAP con ottimi scambi respiratori. Nelle ore successive si assisteva ad un rapido peggioramento delle condizioni generali e degli esami biochimici, con comparsa di quadro discoagulativo (PT 22%, aPTT 67 sec, Fibrinogeno 67 mg/dl, D-Dimero > 10.000 ng/ml e AT III 67%),

ipotensione (per cui si manteneva compenso di circolo con Dopamina e Noradrenalina) e alterazioni dello stato neurologico con comparsa di midriasi fissa non reattiva allo stimolo fotomotore, riflessi del tronco assenti, test apnea positivo e assenza di riflesso carenale. Veniva pertanto richiesta TC encefalo urgente che evidenziava quadro di edema cerebrale massivo (**Figura 3**). L'EEG eseguito poco dopo mostrava assenza di attività elettrica cerebrale. Pertanto si attivava la commissione per l'accertamento della morte encefalica e, previa raccolta di consenso informato da parte dei genitori, si procedeva all'espianto degli organi.

Discussione

Le morti in età pediatrica per colpo di calore e ipertermia insorte in seguito ad abbandono dei bambini all'interno di veicoli parcheggiati, non sono infrequenti e, anzi, sono aumentate negli ultimi dieci anni [1-2]. Negli Stati Uniti è stato calcolato un totale di 661 decessi dal 1998 al 2015, con una media di circa 37 casi per anno [1]. Anche in Italia tali eventi si verificano ciclicamente, soprattutto durante l'estate, periodo dell'anno in cui si concentrano maggiormente. Auto e furgoni parcheggiati possono creare ambienti potenzialmente letali per i bambini lasciati incustoditi. In una giornata calda in pieno sole, all'interno dei veicoli si possono raggiungere temperature pericolosamente elevate, anche superiori a 70°C [1]. L'esposizione a temperature estreme può portare a gravi conseguenze sull'organismo. Il calore influenza direttamente il corpo interferendo con i processi cellulari. Il flusso ematico viene ridistribuito alla periferia con conseguente difficoltà da parte del cuore nel mantenere un'adeguata gittata cardiaca. Tutto questo può condurre a collasso cardiovascolare, insufficienza multiorgano e, infine, morte [3]. La temperatura corporea di un bambino aumenta da 3 a 5 volte più velocemente rispetto all'adulto. Questo perché i bambini sono particolarmente vulnerabili al calore in quanto, nonostante abbiano una maggiore superficie corporea in relazione al peso, dispongono di un sistema termoregolatore immaturo e meno efficiente e hanno una maggiore predisposizione alla disidratazione [1-2-3]. La morte avviene più comunemente nei bambini sotto i 3 anni di età, che rappresentano circa l'80% dei decessi [1]. Tra le varie

Figura 3. Edema cerebrale massivo



alterazioni che sono state riscontrate post-mortem nei casi letali di colpo di calore, emerge l'edema cerebrale (come si è verificato nel caso descritto), il quale può essere così severo da causare l'erniazione delle tonsille cerebellari. Inoltre si possono riscontrare comunemente emorragia polmonare, emorragia subendocardica ventricolare sinistra, sanguinamenti gastrointestinali e mesenterici, necrosi focale miocardica, necrosi tubulare renale, petecchie cutanee e viscerali, porpora, necrosi centrolobulare epatica e, in alcuni casi, rhabdmiolisi [4]. Le morti in età pediatrica per colpo di calore ed ipertermia in seguito ad abbandono di minori in automobili chiuse sono aumentate negli ultimi dieci anni e, pur essendo descritti parecchi casi, poca ricerca è stata fatta relativamente alle circostanze relative a questi drammatici eventi. Dall'analisi dei vari casi accaduti è emerso che a volte i genitori lasciano intenzionalmente un figlio piccolo solo in macchina, spesso addormentato nel seggiolino di sicurezza, per svolgere le loro commissioni, senza rendersi conto dei gravi rischi a cui viene esposto. In altri casi, seppur più rari, può succedere che i bambini entrino, magari per gioco, nell'abitacolo dell'auto e chiudano accidentalmente le portiere o restino intrappolati nel bagagliaio, senza che i genitori se ne accorgano. Più frequentemente, però, gli incidenti avvengono quando un genitore non ricorda di avere il bambino in macchina con sé mentre, ad esempio, si reca al lavoro o torna a casa. Una spiegazione scientifica che potrebbe giustificare questi fatti potrebbe essere correlata al concetto di "Memoria di lavoro". Essa si riferisce al sistema o sistemi che si presume siano necessari per ricordare le cose durante l'esecuzione di compiti complessi come ad esempio il ragionamento, la comprensione e l'apprendimento. C'è grande evidenza che lo stress, associato ad aumentati livelli di glucocorticoidi, possono incidere sulle prestazioni mnemoniche sia con conseguenze negative che positive. Stress, stile di vita frenetico e cambiamenti improvvisi nella routine quotidiana, sembra infatti che possano influenzare il nostro comportamento fino a poter essere in buona parte responsabili di questi eventi potenzialmente fatali [2]. Una seconda spiegazione, anche se meno scientifica, è data dal fatto che a partire dagli anni Novanta è sopraggiunto l'obbligo di introduzione dell'airbag anche per il posto del passeggero a lato del guidatore. L'apertura dell'airbag in caso di incidente può essere pericolosa per i bambini, quindi gli esperti di sicurezza stradale suggerirono di sistemare il seggiolino non più sul sedile anteriore ma su quello posteriore (e con il volto del bambino rivolto verso il lunotto, in caso di bambini molto piccoli, per ridurre i pericoli del contraccolpo in caso di incidente stradale). Le conseguenze di questo nuovo posizionamento furono una maggiore sicurezza ma una ridotta visibilità del bambino a bordo da parte del guidatore, fatto che potrebbe essere legato all'aumento dell'incidenza di abbandono dei bambini in auto. Tra l'altro, dall'analisi dettagliata dei casi avvenuti, non emerge un profilo-tipo del genitore che dimentica il figlio in macchina: vi è grande eterogeneità sia nel livello socio-economico che culturale tra i genitori che sono incorsi in queste disgrazie. In ogni modo, questi fatali incidenti possono essere in gran parte prevenibili. Tutte le associazioni che si occupano della sicurezza dei bambini suggeriscono una serie di misure per cercare di ridurre il rischio di incorrere in simili tragedie. Il Ministero della Salute ha per questo disposto una specifica guida costituita da una serie di consigli, come per esempio lasciare alcuni oggetti personali (come il cellulare o la borsa) accanto al bambino sul sedile posteriore o appoggiare oggetti personali del bambino (pannolini, biberon, ecc) sul sedile ante-

riore in modo che ne ricordino la presenza. Sarebbe importante anche aiutarsi con dei promemoria sull'agenda o sul cellulare e chiedere anche al responsabile degli asili nido di telefonare in caso si accorga che il bambino non sia stato regolarmente accompagnato. Inoltre vi è la possibilità di installare dispositivi di allerta, sonori e/o luminosi, che si attivano quando si spegne il motore del veicolo e ci si allontana senza prendere con sé il bimbo. Un altro utile consiglio è certamente quello di chiudere bene le portiere e il bagagliaio posteriore, tenendo le chiavi lontano dalla portata dei bambini. Ogni anno molti bambini muoiono per colpo di calore e ipertermia dopo essere stati lasciati incustoditi all'interno di automobili chiuse e l'incidenza di questi eventi è in aumento. I bambini sono più inclini ad incorrere ad ipertermia rispetto agli adulti a causa delle loro caratteristiche fisiologiche e costituzionali. Alcuni studi recenti e un'attenta valutazione dei vari casi accaduti, han portato a supporre che un aumento dello stress, associato alla vita frenetica e a cambiamenti nella routine quotidiana, possano interagire negativamente con i processi implicati nel controllo della cosiddetta "Memoria di Lavoro" e sull'"attenzione selettiva", influenzando il comportamento individuale [2]. Tutti questi dati suggeriscono che i programmi educativi per i genitori in materia di sicurezza automobilistica dovrebbero includere informazioni circa i potenziali pericoli relativi all'ipertermia, puntando a sensibilizzare sempre di più le famiglie. Questi eventi, infatti, sono per lo più involontari e, potendo potenzialmente accadere a chiunque, non possono essere evitati solo intervenendo dal punto di vista legale-legislativo.

Bibliografia

1. Costa D, Grundstein A. An Analysis of Children Left Unattended in Parked Motor Vehicles in Brazil. *Int. Environ. Res. Public Health* 2016, 13, E649
2. Ferrara P, Vena F, Caporale O, et al. Children left unattended in parked vehicles: a focus on recent Italian cases and a review of literature. *Italian Journal of Pediatrics* 2013, 39:71
3. Kuska T. Hyperthermia and Children Left in Cars. *J Emerg Nurs* 2012; 38:287-8
4. Krous H.F, Nadeau J. M, Fukumoto R. I, et al. Environmental Hyperthermic Infant and Early Childhood Death. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 2001; 22(4):374-382

Corrispondenza

simonabursi@alice.it

Un bottone speciale

Leo F.¹, Calvitti G.¹, Fontijn S.¹, Loizzo V.¹, Cingolani G.¹, Righi B.¹, Lami F.^{1,2}, Iughetti L.^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli Studi di Modena e Reggio Emilia
2. Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienza Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, AOU Policlinico di Modena

Caso clinico

Luca, 4 mesi, veniva condotto presso l'accettazione pediatrica per un episodio di improvviso arrossamento cutaneo generalizzato e sensazione, materna, di calore cutaneo, a rapida regressione spontanea. Non aveva presentato altri sintomi. Nulla da segna-

lare alla nascita, non venivano riferite patologie nel periodo post natale. Da circa un mese la madre aveva però notato, durante il bagnetto, una lesione cutanea isolata, localizzata sull'emitorace destro (Figura 4), inizialmente interpretata come micosi, che si modificava nell'aspetto da piccola papula rosata-brunstra a placca biancastra con alone eritematoso. Non erano stati somministrati farmaci a domicilio, non erano presenti altre patologie in anamnesi, non erano riferite allergie. Alla valutazione obiettiva il bambino si presentava in ottime condizioni cliniche generali, vigile, reattivo, colorito roseo, refill capillare < 2". L'esame obiettivo toracico, cardiaco ed addominale era nella norma. Era presente una papula giallastra con sovrastanti vescicole ed alone eritematoso circostante vicino al capezzolo destro (Figura 5). Il segno di Darier era positivo. Non erano presenti altre lesioni cutanee. Alla luce del racconto della madre e delle caratteristiche della lesione cutanea si poneva quindi il sospetto di mastocitoma. L., una volta tranquillizzati i genitori e spiegate le dinamiche ed i motivi della suddetta sintomatologia è stato dimesso a domicilio con indicazioni comportamentali utili ad evitare rilascio di istamina (evitare sfregamenti della lesione cutanea, evitare il bagnetto con acqua troppo calda). A domicilio è stata consigliata terapia con Dimetindene Maleato (in gocce orali per tre volte al giorno per 7 giorni) ed applicazione di Dermomycin Cort crema (una volta al giorno) con posizionamento di cerotto coprente la lesione cutanea.

Discussione

Il mastocitoma è una lesione cutanea facente parte delle mastocitosi cutanee, termine utilizzato per indicare un gruppo eterogeneo di disordini accomunati ad un anomalo aumento di mastociti prevalentemente a livello cutaneo. Mentre in età adulta la mastocitosi è un'entità prevalentemente sistemica, in età pediatrica l'infiltrazione mastocitaria è confinata solo ed esclusivamente alla cute, potendo tuttavia essere diffusa o localizzata in elementi cutanei singoli o multipli. Tra le varianti di mastocitosi cutanea il mastocitoma (incidenza 10-30%) si presenta come una placca più o meno infiltrata o come una macula, tondeggianti o ovalare o allungata, in genere di colorito marrone ("camoscio" di circa 0.5-5 cm di diametro). Può essere singolo o multiplo. Compare entro il primo anno di vita, nella maggior parte dei casi nei primi 3 mesi. Il segno di Darier è sempre positivo e dopo lo sfregamento il mastocitoma aumenta di volume e consistenza e perde il suo colorito marrone per trasformarsi in un pomfo o in una bolla piena di liquido. In corso di degranulazione indotta da sfregamento (involontario o provocato), oltre al fenomeno locale si può osservare un transitorio arrossamento (flushing) che interessa il volto e la porzione superiore del tronco, più raramente sintomi generali quali dolore addominale, malessere, nausea, vomito e diarrea. Il mastocitoma non è quasi mai pruriginoso. Si assiste a risoluzione spontanea di solito nella prima decade, come per la maggior parte dei casi di mastocitosi in età pediatrica. Tuttavia è impossibile precisare la percentuale di mastocitosi che regrediscono completamente e i tempi della regressione, poiché è un processo che avviene molto lentamente. L'inizio della fase di regressione è comunque segnato dal progressivo rarefarsi delle crisi di urticazione locale. La diagnosi rimane una diagnosi clinica, basata sull'obiettività clinica e la positività al segno di Darier. Non è quindi necessaria una biopsia cutanea. Le triptasi, enzimi secreti dai mastociti che risultano spiccatamente aumentata nei soggetti affetti da mastocitosi sistemica, nei casi di ma-

Figura 4.



Figura 5.



stocitosi cutanea risultano di solito basse, pertanto nella popolazione pediatrica un loro dosaggio è generalmente privo di utilità diagnostica. Non esiste una terapia specifica per questo tipo di patologia. Il trattamento si basa essenzialmente sul controllo dei sintomi correlati al rilascio dei mediatori, la rassicurazione dei genitori circa il decorso benigno dei casi a interessamento esclusivamente cutaneo e l'informazione riguardo i fattori in grado di scatenare i sintomi. È fondamentale indicare ai genitori i fattori in grado di attivare la degranulazione (pressione, sfregamento, calore, es. bagno caldo, ed alcuni farmaci tra cui anestetici locali e generali), sia perché vengano limitati, sia perché i genitori stessi non si trovino impreparati davanti ad eventuali sintomi. Nelle forme in cui il prurito può essere estremamente fastidioso la terapia si basa su farmaci che interferiscono con la degranulazione mastocitaria stabilizzando il rilascio di mediatori o bloccando il loro effetto in modo da controllare segni e sintomi di malattia. Si possono utilizzare dunque antiistaminici come il Ketotifene che oltre a bloccare il recettore dell'istamina inibisce la degranulazione mastocitaria. Sui mastocitomi isolati, inoltre, possono applicarsi corticosteroidi topici ad alta potenza in grado di stabilizzare o inibire la degranulazione mastocitaria. In casi selezionati, infine può essere proposta l'asportazione chirurgica delle singole lesioni. L., una volta tranquillizzati i genitori e spiegate le dinamiche ed i motivi della suddetta sintomatologia è stato dimesso a domicilio con indicazioni comportamentali utili ad evitare rilascio di istamina (evitare sfregamenti della lesione cutanea, evitare il bagnetto con acqua troppo calda). A domicilio è stata consigliata terapia con Dimetindene Maleato (in gocce orali per tre volte al giorno per 7 giorni) ed applicazione di Dermomycin Cort crema (una volta al giorno) con posizionamento di cerotto coprente la lesione cutanea.

Bibliografia

1. M1. Paloni G., Berti I., Pediatric Mastocytosis. *Medico e Bambino* 2011; 30: 155-159
2. Koga H., T. Kobuto, M. Akaishi, K. Lida, S. Korematsu. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2011; 28 (5):542-546
3. Tamay Z., Özçeker D. Current approach to cutaneous mastocytosis in childhood *Turk Pediatri Ars* 2016; 51: 123-7
4. Frieri M., Quershi M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology*. Volume 26, Number 4, 2013

Corrispondenza

francescoleo225@gmail.com

“Infezioni Emergenti: Meningite Tuberculare”

Bonvicini F.¹, Coccolini E.¹, Ficara M.¹, Poluzzi S.¹, Bertolani P.², Bergamini BM^{1,2}, Lami F.², Iughetti L.^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Univ. degli studi di Modena e Reggio Emilia
2. UO Pediatria; AOU Policlinico di Modena

Background

La meningite tuberculare è la più seria complicanza della TBC nei bambini, fatale senza un precoce ed appropriato trattamento. Può instaurarsi nello 0.3% delle infezioni tubercolari non trattate ed è più comune tra i 6 mesi e i 4 anni [1]. Con l'avvento dei nuovi flussi migratori dai paesi del terzo mondo, l'incidenza di casi di TBC alle nostre latitudini sta progressivamente crescendo ed è dunque importante saperla riconoscere e trattare precocemente [2]. La prognosi della patologia appare fortemente legata alla precocità di inizio della terapia, ciò ne giustifica l'avvio empirico fin dal riscontro delle caratteristiche tipiche della meningite tuberculare all'analisi del LCR2. Tali caratteristiche comprendono: riduzione della concentrazione di glucosio nel liquor (nell'80% dei casi inferiore a 45 mg/dl), rialzo delle proteine (tra i 100 e i 500 mg/dl), alta conta leucocitaria (tra le 10 e le 500 cellule/UL), solitamente con predominanza linfocitaria [1-2]. Nelle fasi precoci dell'infezione, la reazione cellulare può essere atipica con poche cellule a predominanza di polimorfonucleati oppure può mimare una meningite asettica.

Caso clinico

Una bambina di 3 anni, nazionalità indiana, giungeva alla nostra attenzione per quadro di sospetta encefalite associata a strabismo di nuova insorgenza, febbre (fino a 39°C) da alcuni giorni, calo dell'appetito ed episodi di vomito. In anamnesi non si segnalava alcuna patologia di rilievo, veniva però riferito un recente viaggio in India. L'esame obiettivo mostrava lieve rigor nuchalis, strabismo convergente di nuova insorgenza, atassia modesta del tronco alla stazione eretta, non altri deficit neurologici evidenti, restante obiettività clinica nella norma. Gli esami ematici mostravano modesta leucocitosi neutrofila (Globuli bianchi 8.7 migl./mmc, Neutrofili 79.4%) con indici di flogosi negativi; la rachicentesi eseguita evidenziava liquor di aspetto limpido, a pressione normale con pleiocitosi a prevalenza di mononucleati (45 cellule/microlitro), ipoglicorrachia (34 mg/dl) e protidorrachia (52 mg/dl). Tra gli esami strumentali: l'EEG mostrava alterazio-

ni focali temporo-occipitali destre; RM encefalo rilevava puntiformi areole di enhancement contrastografico nella profondità dell'emisfero cerebellare sinistro, in sede meningoencefalica frontale e occipitale destra nonché in corrispondenza della testa del nucleo caudato omolaterale, attribuibili in prima ipotesi a piccoli tubercolomi. Il forte sospetto di meningite tuberculare veniva confermato dalla positività della ricerca di M. Tuberculosis su liquor mediante tecnica di biologia molecolare (MTBDR-plus), con conferma di sensibilità alla rifampicina. L'intradermoreazione di Mantoux e il dosaggio del Quantiferon sono risultati positivi, al contrario della radiografia del torace risultata negativa per lesioni tubercolari. La piccola ha iniziato immediatamente quadruplica terapia antibiotica (isoniazide, rifampicina, pirazinamide, etambutolo) e terapia steroidea ad alte dosi associata a supplementazione vitaminica con vitamina B6 e D.

Discussione

La meningite tuberculare (TBM) è la più seria complicanza della TBC nei bambini, fatale senza un precoce ed appropriato trattamento. Può instaurarsi nello 0.3% delle infezioni tubercolari non trattate ed è più comune tra i 6 mesi e i 4 anni [1]. Con l'avvento dei nuovi flussi migratori dai paesi del terzo mondo, l'incidenza di casi di TBC alle nostre latitudini sta progressivamente crescendo ed è dunque importante saperla riconoscere e trattare precocemente [2]. La prognosi della patologia appare fortemente legata alla precocità di inizio della terapia, ciò ne giustifica l'avvio empirico fin dal riscontro delle caratteristiche tipiche della meningite tuberculare all'analisi del LCR2. Tali caratteristiche comprendono: riduzione della concentrazione di glucosio nel liquor (nell'80% dei casi inferiore a 45 mg/dl), rialzo delle proteine (tra i 100 e i 500 mg/dl), alta conta leucocitaria (tra le 10 e le 500 cellule/UL), solitamente con predominanza linfocitaria [1-2]. Nelle fasi precoci dell'infezione, la reazione cellulare può essere atipica con poche cellule a predominanza di polimorfonucleati oppure può mimare una meningite asettica. La TBM si presenta con uno stato acuto febbrile con iniziale sintomatologia aspecifica che progredisce attraverso tre fasi: la fase prodromica, la fase meningitica e la fase paralitica. Il coinvolgimento neurologico iniziale può essere molto sfumato e manifestarsi con meningismo lieve fino ad alterazione del sensorio e del movimento, difficoltà nell'eloquio (franchi segni di encefalite). Sintomi correlabili a coinvolgimento dei nervi oculomotori sono giustificati dall'interessamento del ponte dell'infezione tuberculare; la letteratura riporta strabismo di recente insorgenza, ptosi palpebrale, calo del visus, alterazioni dell'udito [2]. Per quanto riguarda la diagnosi laboratoristica, il liquor, in caso di storia clinica ed esami chimico-fisico compatibili deve essere analizzato con PCR; nel caso di esito positivo dovrebbe essere utilizzata la MTBDRplus: una metodica molecolare in grado di testare mutazioni di resistenze per rifampicina ed isoniazide, al fine di impostare un corretto trattamento antibiotico. Il trattamento prevede un'iniziale fase d'attacco con regime a quattro farmaci: isoniazide, rifampicina, pirazinamide e streptomina (fino alla conferma della sensibilità antimicrobica del micobatterio isolato, quest'ultima da sostituirsi poi con l'etambutolo), per i primi due mesi, associata a terapia corticosteroidica ad alte dosi (desametasone o prednisone) per 2-4 settimane. La terapia antimicrobica deve poi essere proseguita con isoniazide e rifampicina per os una o tre volte a settimana per 9-12 mesi sulla base della risposta clinica. La terapia corticosteroidica deve essere scalata progressivamente nell'arco di 1-3 mesi [3]; recenti studi hanno dimostrato come il desametasone

sia in grado di ridurre la mortalità, mentre si discute ancora se tale terapia sia in grado di ridurre gli esiti neurologici. Nella maggior parte dei casi, senza adeguato trattamento, la morte sopravviene in otto giorni [4]. Pertanto un quadro clinico caratterizzato da segni d'irritazione meningo-radicolare, anche sfumati, associati a deficit dei nervi oculomotori, deve indurre il sospetto di meningite tubercolare, soprattutto in un bambino proveniente o che si è recato di recente in paese ad alta endemia. L'inizio della terapia deve essere il più precoce possibile [3] per migliorare la prognosi e ridurre la probabilità d'insorgenza di danni neurologici permanenti. L'eventuale insorgenza di peggioramento delle condizioni cliniche dopo l'inizio del trattamento (paradosso terapeutico) non deve indurre alla sospensione dello stesso, poiché si tratta di una complicanza transitoria attesa [4].

Bibliografia

1. Kliegaman, Stanton, St Geme, Schor. Nelson Textbook of Pediatrics. 20 edition; 1:1452-1453
2. Garg RK. Tuberculous meningitis. Acta Neurol Scand. 2010 Aug;122(2):75-90
3. Sudhindra P, Nowakowski J. Therapy for Tuberculous Meningitis. N Engl J Med. 2016; 374(22): 2188
4. Singh AK, Malhotra HS, Garg RK, Jain A, et al. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. BMC Infect Dis 2016 Jun 21; 16(1): 306.

Corrispondenza

federico.bonvicini@yahoo.com