

# Un bambino con violenti dolori agli arti inferiori e microemorragie gengivali

Maria Simona Sabbatino\*, Daniele De Brasi\*, Emma Acampora\*, Federica de Seta\*\*, Claudio Santoro\*, Paolo Siani\*

\*Unità Operativa Complessa di Pediatria Sistemica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; \*\*Pediatria

È descritto il caso di un bambino di due anni con disabilità cognitiva ricoverato per la comparsa di violenti dolori agli arti inferiori con impossibilità alla deambulazione, ipotonia e ipotrofia delle masse muscolari degli arti inferiori, microemorragie gengivali, alcune delle quali ulcerate. Da circa sei mesi rifiuta alimenti solidi ed è alimentato esclusivamente con latte e biscotti. È discussa la diagnostica differenziale dei sintomi principali: le emorragie gengivali e i violenti dolori agli arti inferiori ed è evidenziato un caratteristico quadro radiologico agli arti inferiori che porta alla diagnosi di una malattia carenziale molto rara, ma, sembra, non eccezionale anche oggi, come si potrebbe immaginare.

*The case of a two-year-old child with cognitive disability hospitalized for the appearance of severe pain in the lower limbs with impossibility to walk, hypotonia and hypotrophy of lower limbs, gingival micro-bleeding, some of which ulcerated, is described. For about six months he had refused solid food and was fed exclusively with milk and biscuits. The differential diagnosis of the main symptoms is discussed. A characteristic radiological picture of the lower limbs leads to the diagnosis of a very rare deficiency disease, although not exceptional even nowadays.*

## La storia

Angelo è un bambino di due anni ricoverato per una persistente stomatite necrotica emorragica e una grave sintomatologia dolorosa agli arti inferiori, con impossibilità alla deambulazione. Il piccolo era stato trasferito da un altro ospedale per un più approfondito inquadramento. Angelo è affetto da ritardo psicomotorio e presenta una netta avversione al cibo che ha costretto i genitori ad alimentarlo quasi esclusivamente con latte vaccino e biscotti da più di sei mesi. Per la sintomatologia dolorosa agli arti inferiori è stato trattato al domicilio con ibuprofene per circa un mese senza trarne che uno scarsissimo giovamento. All'esame obiettivo presentava una posizione obbligata sul fianco sinistro e cosce flesse sull'addome. Le condizioni generali erano molto compromesse. Nel complesso il bambino appariva pallido e sofferente per il dolore agli arti inferiori. Le indagini di laboratorio, eseguite presso l'ospedale dal quale era stato trasferito, mostravano: Hb 9,5 mg, MCV 54 fl, GR 6.000.000/mmc, GB 16.000/mmc (Neutrofili 49%, Linfociti 38%), indici infiammatori elevati (PCR 17,44 mg%, procalcitonina 0,56 ng/ml), D-dimero 2177 U/l, sideremia 10 mcg/dl). La sideremia, la ferritinemia e la transferrinemia erano nei livelli normali così come le immunoglobuline G, A e

M, il complemento e le sue frazioni. Lo striscio di sangue periferico aveva rivelato anisocitosi con microcitosi ipocromica e rari linfociti attivati. Il quadro clinico era quello di un bambino con un ritardo psicomotorio di grado medio, che non camminava, anche se sorretto, per il dolore agli arti inferiori. A questo si aggiungevano delle microemorragie gengivali che impedivano al piccolo di mangiare cibi solidi. Gli esami fin qui praticati dimostravano anche un'anemia microcitica che l'aumento dei valori dell'HBA2 indicavano come portatore del tratto talassemico.

## La diagnosi e il decorso

Il quadro clinico si prestava a diverse interpretazioni, la prima delle quali e anche la più preoccupante era una malattia linfoproliferativa soprattutto in relazione all'anemia e all'artrite senza versamento. Per questo fu eseguito un aspirato midollare che rivelò un pattern di cellule midollari normali e in adeguato stato di maturazione. Esclusa la malattia linfoproliferativa, era necessario spiegare le cause dei due segni clinici principali: i dolori agli arti inferiori che erano tenuti in flessione e le microemorragie gengivali che con il passare dei giorni aumentavano d'intensità, anch'esse dolorose perché in parte ulcerate. Per le emorragie gengivali venivano

escluse una piastrinopenia autoimmune e una piastrinopatia, perché le piastrine erano di numero e funzionalità normale. La coagulazione del sangue è stata valutata con il tempo di protrombina (PT), di tromboplastina (PTT) e INR. Nonostante i valori fossero di poco alterati, soprattutto il PTT che era di poco allungato, per escludere con certezza un'emofilia sono stati dosati il fattore VIII, causa dell'emofilia A, il fattore IX, responsabile dell'emofilia B, e il fattore X, responsabile della rarissima emofilia C, tutti risultati normali. Quindi Angelo non era affetto da una malattia emorragica congenita o acquisita perché gli esami del profilo emocoagulativo erano normali.

Rimanevano da approfondire la natura dei dolori agli arti inferiori che erano diventati più intensi tanto da richiedere l'uso di antidolorifici in modo continuo nelle ventiquattro ore. Un esame radiografico del bacino e comparativo degli arti superiori e inferiori ha escluso un'osteomielite o un'artrite settica che potevano dar conto del dolore e della ipomotilità degli arti inferiori. La radiografia del bacino evidenziava una posizione in valgo dei femori prossimalmente su entrambi i lati, mentre le radiografie degli arti superiori e inferiori mostravano una demineralizzazione ossea diffusa con aspetto irregolare del fronte di crescita delle metafisi e con aspetto sclerotico dei margini subcondrale, particolarmente evidente a sinistra sulla metafisi tibiale. Inoltre un'area di radiotrasparenza relativa, più evidente alle metafisi distali del femore, era presente nella zona sclerotica metafisaria adiacente; le metafisi apparivano accese con assottigliamento dei bordi con un'apparizione "appuntita" dei contorni metafisari, con evidenza di micro-fratture simile al cosiddetto "segno di Pelkan".

Da segnalare anche una elevata reazione periostale (da probabile microemorragia subperiosteale), in particolare sulla superficie tibiale prossimale. Durante il ricovero il bambino ha sviluppato edemi generaliz-

zati associati a un aumento dei livelli di creatinina (2,21 mg/dl). Un consulto nefrologico diagnosticava una nefrite interstiziale con insufficienza renale dovuta ad abuso d'ibuprofene. A causa dell'anemia progressiva (Hb 7,9 mg/dl, quindi 6,9 e fino a 5,3 mg/dl) il bambino è stato sottoposto a un'ematofusione e, per i violenti dolori agli arti inferiori, a una terapia antalgica con tramadolo e paracetamolo in infusione sub-continua per quindici giorni. Il test tossicologico sulle urine è risultato negativo per i farmaci di uso più frequente. Ha anche eseguito una scansione TC del cranio che non mostrava anomalie significative, e la valutazione cardiaca con ecocardiografia è risultata normale. La TAC del torace, dell'addome e del bacino, eseguita per escludere tumori solidi o linfomi, ha evidenziato la presenza di una piccola quantità di liquido pleurico parietale-basale destro senza altri cambiamenti significativi. La risonanza magnetica cervicale e dorsale mostrava il normale segnale del midollo spinale con cono midollare a L1; evidenza d'iperintensità in T2-STIR e sbiadita ipotensione in T1 con impregnazione di significato edematoso alla base del processo spinoso di D6; morfologia normale e segnale dei rimanenti metameri della colonna vertebrale, larghezza normale del canale spinale; nessuna area d'impregnazione intradurale anormale. La rachicentesi eseguita per escludere infezioni del SNC e la paralisi ascendente correlata alla sindrome di Guillain-Barré non mostrava anomalie chimiche o microbiologiche. La biopsia della mucosa gengivale ha mostrato epitelio squamoso stratificato e coronazione lassa, tessuto emorragico con numerosi capillari, fibroblasti e infiltrato infiammatorio misto.

La grave malnutrizione, la disabilità cognitiva, l'alimentazione esclusiva con latte e biscotti per un lungo periodo di tempo e la presenza di anomalie radiologiche evocative di alterazione dell'ossificazione hanno indotto a sospettare una carenza vitaminica, per cui è stata dosata la vitamina C sierica, nel sospetto di una diagnosi di *scorbuto*. Infatti il dosaggio è risultato inferiore al range normale (13 micromol/l, range normale 23-114 mmol/l). Per questo è stata avviata la somministrazione orale di vitamina C, con un dosaggio di 125 mg ogni dodici ore per dieci giorni, quindi di 250 mg ogni dodici ore per 20 giorni. Già dopo la somministrazione del primo ciclo di vitamina C si è costatato un notevole miglioramento dei sintomi generali con scomparsa del dolore muscolo-scheletrico, rilassamento muscolare e recupero graduale della motilità delle gambe. La graduale rieducazione alimentare è stata

avviata con la consulenza di una nutrizionista. Il controllo clinico dopo uno, tre e sei mesi dalla dimissione ha rivelato un buon aspetto clinico, assenza di dolore alle gambe, riduzione dell'ipotrofia muscolare e un miglioramento ulteriore della motilità, con inizio alla deambulazione supportata. I parametri ematologici hanno mostrato un normale valore di Hb (12 mg/dl), un numero di globuli rossi normali, una normale funzionalità epatica e renale e livelli di vitamina C compresi nel range normale.

**Commento**

Lo scorbuto è oggi una malattia molto rara, molto frequente nell'antichità. Solo nel 1883 James Barlow descrisse la malattia in età pediatrica e questo gli valse l'eponimo di Malattia di Barlow. Il ruolo della vitamina C nell'uomo è fondamentale per la sintesi del collagene, che favorisce l'idrossilazione della prolina in eccesso e della lisina nel procollagene, stabilizzando la tripla elica. È una vitamina essenziale in quanto gli esseri umani non possono sintetizzare l'acido ascorbico e hanno bisogno di introdurlo con gli alimenti. Inoltre la presenza di vitamina C favorisce l'assorbimento intestinale del ferro. È anche coinvolta nella biosintesi della carnitina e della norepinefrina, nel metabolismo della tirosina e nell'ammidazione degli ormoni peptidici. Pertanto, le presentazioni cliniche della carenza di vitamina C sono direttamente correlate alle sue varie azioni nell'organismo. La sua emivita è di 10-20 giorni, ma i segni di carenza si sviluppano generalmente dopo uno o tre mesi di assunzione inadeguata [1]. Il fabbisogno giornaliero di vitamina C in età pediatrica varia molto con l'età. Nell'adulto è di 40 mg/die. Il fabbisogno aumenta nelle malattie febbrili e nella diarrea. La cottura prolungata la denatura [2].

Lo scorbuto infantile di solito compare tra il sesto e il dodicesimo mese di vita: il bambino è irritabile, non ha appetito e non ingrassa, le estremità delle ossa lunghe (per esempio il femore) si gonfiano e le gengive sanguinano facilmente; spesso compaiono febbre, anemia e aumento della frequenza cardiaca.

Nei bambini più grandi e nei "teenagers" caratteristiche cliniche della carenza di vitamina C possono sovrapporsi ad alcune malattie sistemiche che mimano disturbi reumatologici, infettivi o ematologici [3]. Le manifestazioni muscolo-scheletriche e muco-cutanee sono numerose, caratterizzate da rash petecchiale perifollicolare, ecchimosi cutanee, infiammazione e sanguinamento gengivale, alopecia, degenerazione del muscolo scheletrico, dolore

**TABELLA 1. Sintomi clinici dello scorbuto**

<b>A ESORDIO PRECOCE</b>
- Irritabilità
- Perdita dell'appetito
- Febbre
- Petecchie
- Sanguinamenti mucosali
- Manifestazioni cutanee (ipercheratosi pilare, annessi piliferi arricciati, porpora, ematomi)
<b>GENGIVALI</b>
- Edema
- Ecchimosi
- Emorragia
- Caduta dei denti
<b>MUSCOLO-SCHELETRICI</b>
- Mialgie
- Artralgie
- Edema
- Tumefazione articolare dolorosa (senza versamento) ed emartro
- Zoppia
- Edema degli arti
- Dolore al rachide
- Slargamento delle metafisi
<b>OCULARI</b>
- Emorragie retiniche a fiamma
- Proptosi da ematoma
<b>EMATOLOGICHE</b>
- Anemia
<b>TARDIVI</b>
- Alterazione dello status psicologico (irritabilità, psicosi, ipocondria)
- Ritardata riparazione delle ferite
- Pancitopenia
- Morte

osseo e artrite. Le anomalie dei test di laboratorio non sono specifiche e l'anemia è una caratteristica frequente.

Il piccolo descritto presentava una grave gengivite emorragica e stomatite e un forte dolore alle gambe, costringendolo in una posizione obbligata sul fianco lateralmente con le cosce flesse sull'addome. Anomalie della mucosa, compresi sanguinamento o gengiva gonfia ipertrofica, sono state descritte come sintomi di scorbuto in bambini autistici [4]. Allargamento gengivale causato da carenza di vitamina C è stato descritto in un ragazzo [5]. Tutti i sintomi e la diagnosi differenziale sono riportati nella **Tabella 1**. Appare frequentemente come conseguenza dell'avversione alimentare e dell'uso di pochi alimenti semplici, a esclusione di frutta e verdura, per esempio nei bambini con ritardo mentale o disturbi dello spettro autistico, che portano a significative carenze nutrizionali. Pertanto la carenza di vitamina C dovrebbe essere inclusa nella diagnosi differenziale di qualsiasi slargamento/sanguinamento gengivale, specialmente nei bambini. An-

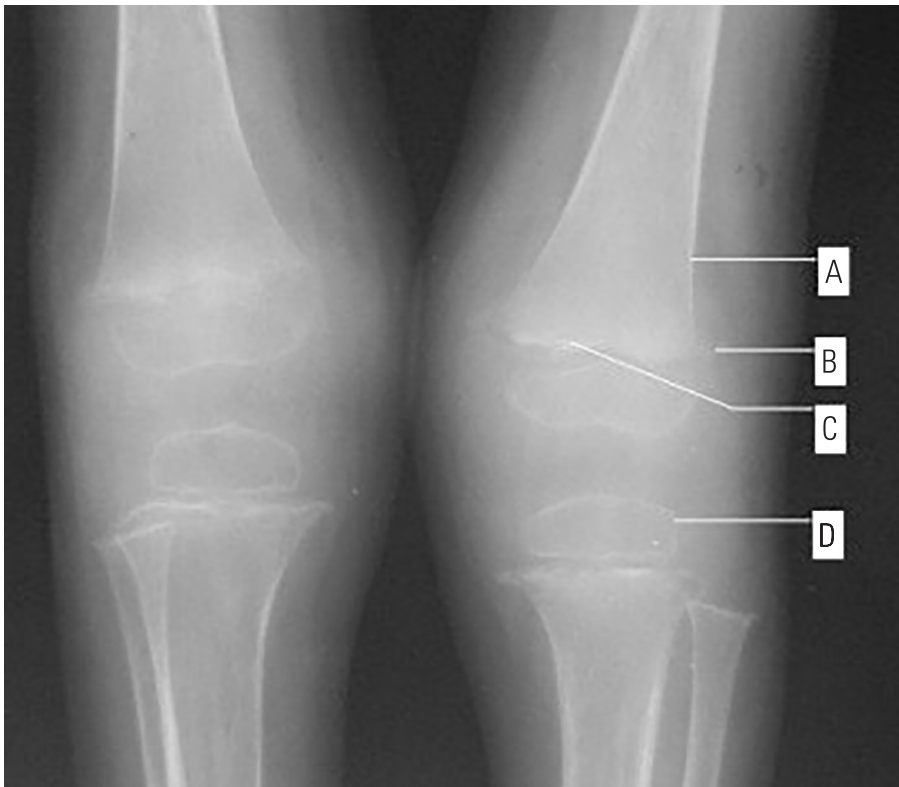


Figura 1. A: emorragia; B: segno di Pelkan; C: segno di Fraenkel; D: segno di Winberger.

che il dolore agli arti con le gambe a riposo, a volte simile a una paraparesi spastica, potrebbe essere il sintomo di presentazione soprattutto nei lattanti e nei bambini, come nel caso in esame. Un esordio clinico simile è stato recentemente descritto in una bambina indiana di ventuno mesi con ritardo dello sviluppo globale, incapacità di crescita e, all'obiettività clinica, gonfiore tenue e movimenti limitati della gamba destra, rosario costo-condrale e gengive emorragiche. Le radiografie degli arti inferiori hanno mostrato risultati tipici dello scorbutico e il trattamento con vitamina C orale ha portato a un rapido miglioramento [6,7]. L'anemia sembra essere un reperto costante nei bambini con scorbutico, derivante da perdita di sangue, carenze vitaminiche concomitanti e ridotto assorbimento del ferro, ma raramente richiede trasfusione di globuli rossi. Il bambino descritto presentava anemia ipocromica ma i valori di emoglobina al momento del ricovero erano falsamente entro il range normale per l'età, poiché era concomitante una grave disidratazione. Quando è stato nutrito adeguatamente ha sviluppato un'anemia progressiva. Questo è un al-

tro problema cruciale nella valutazione di uno scorbutico nel bambino ipo-malnutrito, poiché la sindrome di rialimentazione potrebbe svelare le anomalie ematologiche e metaboliche sottostanti. I cambiamenti radiografici nello scorbutico possono includere osteonecrosi, osteopenia e assottigliamento corticale con proliferazione periosteale. Inoltre alcuni segni radiologici specifici sono stati riportati in letteratura, come il "segno di Fraenkel" (zona di calcificazione sul bordo della piastra di crescita), il "segno di Wimberger" (calcificazione attorno all'epifisi), il "segno di Pelkan" (allargamento delle metafisi con angoli sporgenti come angoli) e la linea dello scorbutico (una lucentezza adiacente alla linea sclerotica metafisaria). Nel caso descritto era ben presente il "segno di Pelkan". Questo e gli altri segni sono ben visibili nella **Figura 1** [8].

### Conclusioni

Lo scorbutico può manifestarsi con sintomi molto diversi tra loro e con una variabile gravità. La diagnosi differenziale include lesioni traumatiche, artrite settica/osteomielite, emartro, sifilide congenita,

infiltrazione leucemica e altre condizioni dolorose. La diagnosi di scorbutico non dovrebbe essere dimenticata, anche nei paesi industrializzati. La coesistenza di altre carenze nutrizionali non è inusuale e si dovrebbe prendere in considerazione lo screening di queste carenze. Di solito i disturbi muscolo-scheletrici nello scorbutico sono accompagnati da manifestazioni cutanee che possono guidare la diagnosi. La conferma dello scorbutico si basa sul basso livello di acido ascorbico sierico. Tuttavia la diagnosi è fondamentalmente ex iuvantibus e si formula con sicurezza con la risoluzione delle manifestazioni dopo la reintegrazione del livello di acido ascorbico in somministrazione orale.

### Dal caso e dalla letteratura abbiamo imparato che:

- la diagnosi di scorbutico va sospettata in soggetti con ritardo psicomotorio, nei pazienti con autismo e in quelli alimentati con sondino;
- i segni radiologici descritti sono patogenomici e orientano verso la diagnosi;
- se un bambino ti fa pensare a un deficit di vitamina C, dosa la vitamina oppure inizia a somministrarla alle dosi terapeutiche perché la diagnosi certa è quella ex iuvantibus;
- in presenza di un'artrite di cui non si riconosce la causa, sospetta lo scorbutico.

✉ [dottsimonasabbatino@gmail.com](mailto:dottsimonasabbatino@gmail.com)

1. Camarena V, Wang G. The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol LifeSci* 2016;730:1645.
2. Mayor S. Sixty seconds on... scurvy. *BMJ* 2016;355:i6540.
3. Jacobsen A, DeNiro K. Rash and arthralgias in a teenager with autism. *JAMA Pediatr* 2017;171:89-90.
4. Planerova A, Philip S, Elad S. Gingival bleeding in a patient with autism spectrum disorder: A key finding leading to a diagnosis of scurvy. *Quintessence Int.* 2017;48:407-11.
5. Kakade A, Raut MS, Santosh A, et al. Gingival Enlargement Caused by Vitamin C Deficiency (Scurvy) in a Boy. *J Dent Child (Chic)* 2018;85:40-2.
6. Kaur S, Goraya JS. Infantile scurvy. *Indian Pediatr* 2017;54:699.
7. Hafez D, Saint S, Griauzde J, et al. Clinical problem-solving. A deficient diagnosis. *N Engl J Med* 2016;374:1369-74.
8. Conversano E, Bergamaschi R, Ingrassiotta G, et al. Scorbutico 2017 attraverso i casi. *Medico e Bambino* 2017;36:365-70.