

ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DEL BAMBINO

F. MASSEI, M. NARDI, C. FAVRE, M. MENCONI, G. CASAZZA, P. MACCHIA
Istituto di Clinica Pediatrica, Università di Pisa

**TRANSIENT ERYTHROBLASTOPENIA
OF CHILDHOOD (TEC)**
(M&B 4, 247-250, 1998)

Key words

Anemia, Transient erythroblastopenia of childhood, Parvovirus, Blackfan-Diamond syndrome (differential diagnosis)

Summary

The Authors describe the diagnostic, therapeutic and prognostic features of transient erythroblastopenia of childhood (TEC) and report 5 cases. This disorder usually occurs in children aged between 6 months and 5 years. The clinical picture is characterized by severe anemia with reticulocytopenia and by the paucity of erythrocyte precursors in the bone marrow. Usually, TEC is preceded by a viral infection. When Parvovirus B19 is involved as etiologic factor, neutropenia and thrombocytopenia are also present. Reticulocytopenia may be absent when the child is first seen at the beginning of spontaneous recovery phase. The prognosis is good. Blood transfusion is rarely necessary. The careful observation of the patient is the only medical support really needed in most cases.

L'eritroblastopenia transitoria del bambino (TEC) è una sindrome caratterizzata da grave anemia con reticolocitopenia e riduzione dei precursori eritroidi midollari, che interessa bambini normali, in età compresa tra 6 mesi e 5 anni, e si risolve spontaneamente entro poche settimane dalla diagnosi¹.

La sindrome è stata descritta la prima volta da Gasser nel 1949, ma il termine di "transient erythroblastopenia of childhood" (TEC) fu coniato da Wranne nel 1970 e da allora sono stati segnalati oltre 400 casi in letteratura^{2,4}.

Nell'anamnesi dei pazienti si ritrova molto spesso un processo infettivo di natura virale a carico delle alte vie respiratorie o del tratto gastrointestinale, mentre è meno frequente l'assunzione di farmaci (ad esempio piperazione, aspirina, acido valproico, difenilidantoina, fenobarbital) o l'esposizione a sostanze tossiche². Vi sono inoltre casi familiari per i quali devono essere considerati fattori ambientali (infezioni virali) e fattori genetici (sistema HLA), variamente cooperanti tra loro⁵.

L'evento infettivo, per lo più virale, può procedere di 2-12 settimane l'insorgenza di una TEC⁶, dal momento che sono necessari da 1 a 12 mesi per sopprimere totalmente una normale eritropoiesi e causare una severa anemia, qualora non sussista un quadro di patologia emolitica di base.

L'eziologia resta per lo più ignota, e il Parvovirus B19, molto spesso sospettato e ricercato, è stato in realtà dimostrato soltanto raramente²; quando è in causa questo virus, sono spesso presenti anche neutropenia e piastrinopenia⁷.

Anche per quanto riguarda la patogenesi, le ipotesi sono numerose e vanno da una inibizione diretta delle CFU-E da parte dell'agente infettivo (virus) a un difetto delle CFU-E con alterata risposta alla eritropoietina, a un meccanismo autoimmune contro i progenitori dei globuli rossi, attraverso la produzione di autoanticorpi (inibitori sierici di classe IgG) da parte dell'agente infettivo stesso^{1,2,8}.

I segni clinici sono quelli dell'anemia (stanchezza, pallore, tachicardia), che si instaura in modo insidioso, tanto da essere spesso sottovalutata dai genitori².

Il laboratorio mostra un'anemia con livelli di Hb frequentemente molto bassi, da 2,4 a 10,9 g/dl², con valori medi compresi tra 4,8 e 6,8 g/dl², reticolocitopenia (inferiore all'1% in oltre il 90% dei casi)², mentre normali sono il VGM (se corretto per l'età), il numero dei leucociti (solo nel 10% dei casi la conta dei neutrofili è < 1000/mmc e nel 25% < 1500/mmc)², la conta piastrinica (< 100.000/mmc solo nel 2% dei casi, talora elevata)² e i livelli di HbF (alla diagnosi). Un vero e proprio blocco transitorio di tutte le linee cellulari midollari (aplasia) è possibile, ma poco frequente^{2,6}.

PAZIENTI E METODI

Dal marzo 1991 al gennaio 1997 abbiamo osservato, presso l'Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Pisa, cinque bambini affetti da TEC. L'età dei nostri pazienti era compresa tra 10 mesi e 4 anni e tutti, tranne uno, erano di sesso femminile.

ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DELL' INFANZIA
CASISTICA DELLA CLINICA PEDIATRICA DELL' UNIVERSITÀ DI PISA

Paziente	F.C.	G.A.	C.D.	A.M.	R.A.
età	2 a-8 m	4 a	3 a-2 m	3 a-11 m	10 m
sexo	F	F	F	M	F
esordio	astenia, anoressia, pallore	pallore	pallore	pallore astenia	pallore anoressia, torpore
precedente infettivo	no	si (flogosi prime vie respiratorie)	si (flogosi prime vie respiratorie)	no	no
assunzione di farmaci o esposizione a sostanze tossiche	no	no	no	no	no
obiettività	pallore FC 120 b./min.	pallore FC 120 b./min.	pallore FC 130 b./min.	pallore FC 120 b./min.	pallore FC 107 b./min.
Hb (g/dl)	3,8	6,2	4,6	4,8	3,5
Htc (%)	10,6	22,3	15,8	13,8	12,2
VGM (µc)	78,8	84	53	65	51
GB (/mmc)	6850	9030	7560	4240	7900
(PMN/mmc)	(1507)	(5959)	(2192)	(2.713)	(2755)
PLT (/mmc)	453.000	654.000	506.000	476.000	480.000
reticolociti (/mmc)	0	89.750	105.000	0	40.800
HbF (%)	1,4	1,2	1,6	1,3	1,5
aspirato midollare	non eseguito	non eseguito	non eseguito	aplasia, serie eritropoietica	non eseguito
supporto trasfusionale	si (3° g.: Hb 3,3)	no	no	no	si (1° g.: Hb 3,5)
massima reticolocitosi (/mmc)	10° gg. (469.920)	6° gg. (311.000)	15° gg. (188.000)	12° gg. (725.000)	17° gg. (580.000/mmc)
decorso (gg.)	risoluzione in 40 gg.	risoluzione in 30 gg.	risoluzione in 30 gg.	risoluzione in 30 gg.	risoluzione in 30 gg.
patologie associate	nessuna	nessuna	eritropoiesi ferro-carente	nessuna	anemia sideropenica
indagini virologiche	negative	negative	IgM-anti Parvovirus B19	negative	negative
altre terapie	nessuna	nessuna	solfo ferroso	nessuna	solfo ferroso
ricovero (gg. degenza)	si (5 gg.)	no (Day Hospital)	no (Day Hospital)	si (13 gg.)	si (2 gg.)

Tabella I

Tutti sono stati sottoposti ad accurata anamnesi, esame obiettivo, indagini ematologica completa; in un solo caso è stato effettuato agoaspirato midollare.

Le caratteristiche cliniche, di laboratorio e l'evoluzione dei nostri casi sono riassunte nella *Tabella I*.

DISCUSSIONE

Le modalità di esordio sono state insidiose e dominate dai segni di un'anemia ingravescente; soltanto in due bambine era rilevabile anamnesticamente un processo infettivo a carico delle vie respiratorie, di natura verosimilmente virale, mentre in tutti e cinque l'anamnesi era negativa per l'assunzione di farmaci o l'esposizione a sostanze tossiche.

Tutti i pazienti erano in buone condizioni generali, non erano presenti anomalie rilevanti (ad esempio note dismorfiche, epatosplenomegalia, segni di cardiopatia), ma l'obiettività era dominata dallo spiccato pallore cutaneo e dalla tachicardia correlata all'anemia.

I livelli dell'Hb e il valore dell'Htc alla diagnosi erano compresi tra 3,5 e 6,2 g/dl e tra 10,6 e 22,3% rispettivamente; nella norma risultavano invece il VGM, il numero dei leucociti e la conta piastrinica. In 3 casi era presente spiccata reticolocitopenia, mentre in 2 casi il numero

dei reticolociti era modestamente aumentato (89.000-105.000/mmc), tanto da creare inizialmente qualche problema diagnostico differenziale con un quadro emolitico; in questi due pazienti il momento della diagnosi era infatti coinciso con l'inizio dello spontaneo recupero dell'eritropoiesi.

L'aspirato midollare è stato eseguito in un solo caso e ha mostrato un quadro di aplasia della serie eritropoietica.

Per quanto riguarda il supporto trasfusionale, questo si è reso necessario in due bambini in base non tanto ai bassi livelli dell'Hb e dell'Htc, ma soprattutto ai segni clinici di uno stato di ipossia tissutale importante, evidenziato dal monitoraggio dei parametri vitali (FC, FR) e delle condizioni generali (torpore, ipo-reattività, difficoltà ad alimentarsi). La trasfusione ha consentito di innalzare rapidamente i livelli dell'Hb, quanto basta per eliminare l'ipossia.

Interessante è stato il quadro di C.D., di 3 anni e 2 mesi, che presentava associata una anemia sideropenica (protoporfirina eritrocitaria aumentata, ferritina 9 ng/ml, VGM 53 mc) che rendeva difficile la ripresa dell'eritropoiesi; quando giungeva alla nostra osservazione, la bambina era probabilmente nella fase di recupero post-TEC (emoglobina 4,6 g/dl, reticolociti 105.000/mmc) e lo sforzo eritropoietico del suo midollo, vanifi-

cato dalla concomitante sideropenia, causava un rapido recupero ematologico solo quando veniva iniziato il trattamento con ferro medicinale.

In tutti i pazienti si è avuto un decorso favorevole con completo recupero dell'eritropoiesi in circa 30 giorni.

Soltanto in un paziente le indagini sierologiche hanno consentito di formulare una diagnosi eziologica, attraverso la presenza di IgM anti-Parvovirus B19.

Il ricovero in clinica si è reso necessario in tre casi, e comunque con breve degenza (2 e 5 gg) in due casi e più prolungata (13 gg) nel terzo; altri due bambini sono stati invece seguiti in regime di Day Hospital, a conferma della benignità della sindrome.

CONCLUSIONI

La TEC è una sindrome che nella maggior parte dei casi mostra un andamento favorevole. Una eziologia infettiva è quella che gode di maggior credito, ma è raro che venga individuato l'agente infettivo; quando ai bassi livelli di Hb si associano neutropenia e/o piastrinopenia, è possibile supporre una eziologia da Parvovirus.

Nelle fasi iniziali è importante formulare una diagnosi differenziale con l'anemia di Blackfan-Diamond (*Tabella II*),

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA ANEMIA DI BLACKFAN-DIAMOND E TEC

	BLACKFAN-DIAMOND	TEC
età alla diagnosi	90% <1 anno	80% 1-4 anni
eziologia	costituzionale	acquisita
storia precedente	niente	occasionalmente infezione virale
esame clinico	anomalie nel 30% dei casi	normale
Hb	3-4 g/dl	3-9 g/dl
GB (/mmc)	normali	normali
PMN	lieve neutropenia	neutropenia nel 25% dei casi
PLT > 400.000/mmc	80%	100%
VGM > 95 µc	alla diagnosi, durante il recupero, in remissione	soltanto durante il recupero
HbF aumentata	alla diagnosi, durante il recupero, in remissione	soltanto durante il recupero
antigene eritrocitario i	presente	solo durante il recupero (60%)
enzimi eritrocitari	aumentati	normali

Tabella II

che ha un inizio in genere più precoce, non è di regola reversibile, è caratterizzata da un assetto eritrocitario "fetal-like" (rilevabile parzialmente e solo transitoriamente nella TEC durante la fase di recupero midollare, vale a dire la "stress erythropoiesis") con elevato VGM, livelli di HbF aumentati, presenza dell'antigene i, corredo enzimatico fetale^{2,6}.

Un'altra possibilità diagnostico-differenziale è quella con un'anemia emolitica o con un'anemia da perdite, qualora la TEC sia diagnosticata durante la fase di recupero midollare^{2,6} e manchi dunque la componente reticolocitopenica. Il dosaggio, da una parte, della bilirubina (mossa nell'anemia emolitica e normale nella TEC) e della aptoglobina (bassa nell'anemia emolitica e normale nella TEC), e dall'altra della sideremia e della transferrinemia (basse nell'anemia da perdite e alte nella TEC) consente di distinguere la TEC dall'anemia emolitica, permette di solito di distinguere agevolmente l'una dall'altra le tre situazioni morbose.

L'evoluzione della TEC è favorevole, con totale recupero dell'eritropoiesi in 1-2 mesi (a differenza dell'anemia di Blackfan-Diamond) dalla diagnosi. In pochi casi sono descritte forme ricorrenti⁸,

con recidiva entro l'anno.

Il supporto trasfusionale dovrebbe essere indicato solo quando lo richiedono le condizioni generali e cardiovascolari del bambino (e non la preoccupazione del medico! come sottolinea Oski), attraverso uno stretto monitoraggio dei parametri vitali (frequenza cardiaca/respiratoria ecc.), dal momento che la maggior parte dei bambini tollera senza problemi valori di Hb intorno a 5 g/dl⁷. Quando si ricorre alla trasfusione (e in genere una è sufficiente), è opportuno aumentare solo di pochi grammi i livelli di Hb, in attesa della spontanea ripresa dell'eritropoiesi.

La terapia corticosteroidica non è necessaria né indicata, e perciò non riveste alcun ruolo nella TEC^{1,3}.

Nella nostra casistica il ricovero in Clinica si è reso necessario in tre casi, con breve degenza (2 e 5 gg) in due, più prolungata (13 gg) nel terzo; altri due bambini sono stati invece seguiti in regime di Day Hospital a conferma della benignità della sindrome.

Nella maggior parte di questi casi infatti il compito del pediatra è limitato a un'attenta e scrupolosa "osservazione" e il suo intervento (ad esempio supporto trasfusionale) è richiesto raramente, so-

lo quando lo rendano necessarie le condizioni cardiocircolatorie del bambino (segni di ipossia tissutale).

Bibliografia

1. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Textbook of Pediatrics*. WB Saunders Co, p. 1382, 1996.
2. Nathan DG, Oski FA (eds): *Hematology of infancy and childhood*. WB Saunders Co, p. 270, 1993.
3. Cherrick I, et al: Transient erythroblastopenia of childhood. Prospective study of fifty patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16, 320, 1994.
4. Miller R, et al: Transient erythroblastopenia of childhood in infants < 6 months of age. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16, 246, 1994.
5. Labotka RJ, et al: Transient erythroblastopenia of childhood. Review of 17 cases, including a pair of identical twins. *Am J Dis Child* 135, 937, 1981.
6. Miller DR, Baehner RL (eds): *Blood diseases of infancy and childhood*. Mosby, p. 167, 1995.
7. Wodzinski MA, et al: Transient erythroblastopenia of childhood due to human parvovirus B19 infection. *Br J Haematol* 713, 127, 1989.
8. Freedman MH: "Recurrent" erythroblastopenia of childhood. An IgM-mediated RBC aplasia. *Am J Dis Child* 137, 458, 1983.



Associazione Culturale Pediatri - Gruppo di Lavoro per la Pediatria Ospedaliera

CURE OSPEDALIERE PER IL BAMBINO: PER UNA MIGLIORE QUALITÀ DELL'ASSISTENZA

Istituto Superiore di Sanità, Roma 25 giugno 1998

Programma

I SESSIONE

LA RETE PEDIATRICA OSPEDALIERA: SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA SULLA GESTIONE DI ALCUNE PATOLOGIE ESEMPLIFICATIVE - coordina G.C. Biasini (Cesena)

- 9.00 Saluto del Direttore dell'ISS (G. Benagiano)
- 9.15 Razionale e finalità del progetto - N. D'Andrea (Matera)
Materiali e metodi: raccolta e analisi dei dati
P. La Gamba (Catanzaro) e F. Marchetti (Lanciano)
- 10.00 Presentazione e discussione dei dati per gruppo di patologia:
Broncopneumite - G. Boschi (Reggio Emilia)
Pielonefrite - L. Peratoner (Pordenone)
- 11.20 Dolori addominali ricorrenti - G. Magazzù (Messina)
Asma - F. Marchetti (Lanciano)
- 12.30 L'assistenza ospedaliera per il bambino in Italia:
dati strutturali - G. Gargantini (Melegnano)

II SESSIONE

UN RAZIONALE UTILIZZO DELLE RISORSE PER UNA MIGLIORE QUALITÀ DI CURE OSPEDALIERE PER IL BAMBINO - coordina G. Tamburlini (Trieste)

- 14.30 Proposte dell'ACP per la razionalizzazione della rete ospedaliera pediatrica e per una "buona pratica" nell'assistenza
N. D'Andrea (Matera)
- 15.30 Commentano: per il Ministero della Sanità, Giorgio Verdecchia (Dipt. Programmazione); per l'Agenzia dei servizi sanitari regionali, Fabrizio Marsilli; per l'Istituto Superiore di Sanità, Donato Greco, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica; per la Società Italiana di Pediatria, Liborio Giuffrè (Presidente SIP)
- 17.00 Discussione
- 18.00 Conclusioni

Segreteria del Convegno: dott. Nicola D'Andrea - Tel. 0835/243323 - Fax 0835/336685

La partecipazione al Convegno è gratuita