

Un percorso troppo breve

ANTONIO PULELLA¹, ROCCO CAVALIERE¹, ANGELA TISCI¹, MARCO RABUSIN²

¹UOC di Pediatria e Assistenza Neonatale, Ospedale "San Tommaso dei Battuti", Portogruaro (Venezia)

²UO di Emato-Oncologia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Una bambina arriva di notte all'ospedale per dolore alle ginocchia, ma la mattina dopo e per tutti i giorni seguenti sta bene. Gli esami di laboratorio danno una PCR alta. Cosa facciamo di lei?

Il percorso che proponiamo a questa rubrica di *Medico e Bambino* è un percorso singolare, ma tuttavia reale e dunque non privo di significato.

IL CASO

B.A. è una bambina di 9 anni che arriva al nostro ospedale per una banalità: dolore alle ginocchia, con obiettività scarsa. La storia è cominciata 3 mesi prima, sempre con dolori, peraltro molto saltuari (intervalli di 10-15 giorni tra un episodio e l'altro), brevi, della durata di un paio d'ore al massimo, ma di solito molto più brevi, in qualunque momento della giornata, anche e specialmente la notte, con risveglio, e successivo riaddormentamento. Gli episodi non erano accompagnati da zoppia.

Circa un mese prima del ricovero, durante una vacanza alle Maldive (dunque possiamo pensare che fosse in condizioni generali buone) la piccola fu per la prima volta visitata da un medico, data la ricorrenza degli episodi ("andavano come erano venuti"), che non riscontrò niente di significativo, seppure quel singolo episodio fosse stato accompagnato da febbre alta, durata meno di 24 ore: le ginocchia erano dolenti e calde, ma il reperto non era di univoca interpretazione.

Il penultimo episodio doloroso si era verificato pochi giorni prima del ricove-

TOO EASY TO DIAGNOSE

(*Medico e Bambino* 2008;27:319-321)

Key words

Articular pain, Leukaemia, Haemochrome

Summary

A 10-year-old girl was admitted with a 3-month history of pain in her knee joints. The pain had been occasional, very short, particularly prominent at night, when she woke up and then fell asleep again. The knee joints were warm, but there was no limpness involved. Only two times had there been a short-lasting bout of fever. The only two significant test results were modest anaemia and a remarkable PCR increase. Our first hypotheses were of growing pains, then acute rheumatic fever and rheumatoid arthritis in progress, and then we ruled them all out. As it was clear later on, the pain hid leukaemia.

ro; è stato più duraturo (tutta una notte e la mattina seguente), sempre nella stessa sede, tale da giustificare il ricorso al Pronto Soccorso. Anche stavolta era accompagnato da una breve puntata febbrile (poche ore), ma anche da segni generali di malattia (un vomito e una scarica diarroica). In questa occasione si osservò, come unica obiettività, un aumento di calore alle ginocchia al tatto, senza tumor né *laesa functio*. Già dopo la prima somministrazione di 200 mg di aspirina la sintomatologia si era "sciolta" come neve al sole.

Dopo due giorni il dolore è ricomparso, notturno, rendendo opportuno un ricovero per accertamenti; ma nemmeno in quell'occasione si individuava una obiettività, in particolare non arti-

colare né cardiaca. Trattata con acido acetilsalicilico, al mattino era di nuovo vivace, rosea, senza febbre, senza dolori, senza alcuna obiettività.

Cominciamo a chiederci, e a chiedere, che cosa possa esserci sotto. Un dolore che viene e va, con una fugace ipertermia locale, che scompare con l'acido acetilsalicilico, che non dà zoppia, che compare più spesso di notte che di giorno, che dura da poche ore a poche decine di minuti, e che nei due mesi di storia si è accompagnato due volte a una brevissima puntata febbrile. Non è la storia di un reumatismo articolare acuto, che dà sintomi migranti (mentre qui le articolazioni interessate sono sempre le stesse), e comunque di durata maggiore, giorni o settimane. Un dolore not-

turno che scompare con l'acido acetilsalicilico ricorda quello dell'osteoma osteoide, ma le ginocchia interessate sono due, e di osteomi osteoidi simmetrici non abbiamo mai sentito (*Box 1 e 2*)^{1,2}. Saremmo quasi portati a credere a una non-malattia.

Il lettore sa illuminare la situazione, suggerire altro sospetto diagnostico, prima di leggere i risultati dei primi esami?

Comunque leggiamo assieme i risultati. Gli esami, effettuati alla sera, al ricovero, sono i soliti: emocromo, VES, PCR, TAS, con in più il protidogramma e il dosaggio delle tre classi immunoglobuliniche.

O il lettore ne avrebbe chiesto qualche altro?

Lasciamogli una...

...prima pausa di riflessione...

E allora?

Emocromo: Hb 9,3; Ht 28,7; GR 3.180.000; VGM 90, GB 10.33/mm³; N 7500, L 2600, M 200, EO BO PI 196.000/mm³, volume piastrine medio 7,3 fl (N 7,4-10,4)
VES coagulato; PCR 13,4 mg/dl; TAS 125 U/ml
Protidemia 6,2 g/l
Protidogramma: A 46,6%; alfa 1 9,5%; alfa 2 18,9%; beta 10,1%; gamma 14,8%
IgA 108 mg/dl; IgM 131 mg/dl; IgG 880 mg/dl

Dunque una PCR molto aumentata e una moderata anemia. Non è certamente una non-malattia.

Il lettore ha qualche ipotesi più concreta?

Gli lasciamo una...

...seconda pausa di riflessione...

Noi ancora ci sentiamo nel buio.

Rileggiamo i nostri commenti in cartella, la nostra epicrisi di allora.

Considerazioni: la storia clinica somiglia piuttosto a una storia di dolori di crescita che non a una storia di artrite. Un'artrite obiettiva non è mai stata messa in evidenza; i dolori sono brevi, saltuari, con obiettività dubbia, soggettiva (*calor*) senza *laesa functio* (senza difetto o dolore di mobilità). Sembra di poter escludere un reumatismo articolare acuto: non febbre di tipo reumatico, non TAS, tampone negativo. Altrettanto certamente non ci troviamo di fronte a una artrite reumatoide giovanile in atto. Non

Box 1 - OSTEOMA OSTEOIDE

L'osteoma osteoide è un piccolo tumore osseo benigno, diagnosticato prevalentemente tra i 5 e i 20 anni, più spesso nei maschi che nelle femmine. Può risiedere in qualunque osso, ma più spesso nella parte prossimale, metafisaria o diafiso-metafisaria della tibia o del femore, non di rado nelle ossa del bacino, o anche in una vertebra, di solito in prossimità della corticale, determinando una scoliosi o mimando una patologia neurologica. Il quadro radiologico è tipico, con un nidus centrale iper-lucente, con diametro non più grande di un centimetro, e con un addensamento circostante. Il sintomo è rappresentato dal dolore persistente e gradualmente progressivo ("più intenso di notte"), di solito controllato o attenuato dall'acido acetilsalicilico. La radiologia standard è molto eloquente nel 25% dei casi, rivelando una tipica lesione lucente (nido), circondata da un alone di sclerosi ossea. Se non si riesce a individuare la lesione all'esame radiologico diretto (la localizzazione del dolore è molto imprecisa), l'esame di scelta è la TC. La cura consiste nell'ablazione della lesione (escissione in blocco, curettage, svuotamento percutaneo TC-guidato, ablazione termica per radiofrequenza), ma si può arrivare anche alla guarigione spontanea, con la fine dello sviluppo osseo¹.

possiamo escludere rigorosamente (tenendo conto degli unici due dati significativi, la modesta anemia e il consistente aumento della PCR) di trovarci di fronte all'esordio, a volte capriccioso, di una artrite reumatoide giovanile poliarticolare (sebbene nessuna articolazione risulti ancora veramente danneggiata e sebbene le articolazioni interessate oggi siano solo due).

In ogni modo, la bambina sta troppo bene per tenerla in ospedale e dopo due giorni di degenza la dimettiamo in attesa della risposta di altri esami e nell'idea di rivederla.

Gli altri esami sono: CH50, C3 e C4, uricemia, Reuma-test, ricerca di anticorpi anti-nucleo, tipizzazione linfocitaria.

Troppi esami? Esami mal scelti?

Lasciamo al lettore la sua...

...terza pausa di riflessione...

Ma la risposta ci viene data al telefono, dal laboratorio, con apprensione, e poi solo più tardi per iscritto: la bambina ha una leucemia. La tipizzazione linfocitaria ha mostrato una prevalenza di una popolazione di linfociti B con il seguente immunofenotipo: CD19+, CD45+dim, CD34+dim, CD10- HLA-DR+. L'esame microscopico diretto del sangue periferico mette in evidenza una significativa presenza di blasti. Che era all'esame elettronico standard del laboratorio. Il "come mai" non lo abbiamo potuto sapere (*Box 3*)^{3,5}.

Tutto questo può succedere quando si ripone troppa fiducia sugli apparecchi elettronici: sarebbe forse bastato fare direttamente uno striscio di sangue periferico (suggerito dall'anemia) per trova-

re i blasti, senza bisogno di farselo dire dalla tipizzazione linfocitaria.

Conclusione

Dunque, il caso si banalizza (per modo di dire, visto che l'associazione dolore osseo-esordio di leucemia è solo dell'ordine del 20-25% dei casi): un dolore osteo-articolare bizzarro che nasconde una leucemia. Il dolore, però, è stato molto molto bizzarro, quasi troppo. Notturno, forte, con risvegli, mal sopportabile, con deboli segni locali (calore) ma con scomparsa dopo qualche ora e ricomparsa solo dopo molti giorni. In realtà, questo tipo di dolore avrebbe proprio dovuto essere evocativo di malignità, ma non ci abbiamo pensato, malgrado qualche debole segnale di laboratorio (una anemia ipocromica modesta, una conta piastrinica ai limiti bassi della normalità, ma pur sempre nella norma, e un basso volume piastrinico, segno di difficoltà di produzione). Il più eloquente dei segnali di organicità è stato invece molto aspecifico (la PCR) e orientato piuttosto sulla flogosi, e la diagnosi è arrivata prima che ci fosse il tempo di pensarci su, per un esame assai poco mirato, un esame che qualunque clinico avrebbe potuto criticare.

E il dolore? Quasi certamente, anche da come si comportava, un po' come il dolore dell'osteoma osteoide (dove il dolore è però più insistente, e in cui la simmetria biarticolare non è certo la regola), avremmo dovuto attribuirlo a piccole lesioni infiltrative. Ma mancava la nozione, forse non sufficientemente dif-

Box 2 - DOLORE NOTTURNO

Il **dolore notturno** è classicamente associato al tumore osseo. In questo senso, l'osteoma osteoide, un tumore assolutamente benigno in cui tutto il danno risiede nel dolore, è esemplare. La leucemia linfoblastica acuta (LLA) non costituisce in questo senso una eccezione. Solo nel 15-30% dei casi il principale sintomo di presentazione è il dolore muscoloscheletrico, quando ancora le alterazioni ematologiche sono minime o assenti. Questo dolore è caratteristicamente notturno, può associarsi a segni locali di artrite e spesso si associa a segni radiologici aspecifici (osteoporosi locale) o più specifici (lesioni litiche, bande radiolucenti o bande di addensamento).

Da una ricerca sistematica multicentrica² sulla diagnosi differenziale tra LLA (71 casi) e Artrite Reumatoide Giovanile (ARG), 206 casi, all'esordio è risultato che il dolore notturno è presente nel 44% dei casi di LLA con assenza di blasti circolanti e solo nel 9% dei casi di ARG. Questo sintomo, associato al reperto di un numero di piastrine normale, ma verso i limiti bassi della norma ($150-250 \times 10^9/l$, come nel nostro caso), e a una leucopenia moderata (> 4000 , reperto che nel nostro caso mancava) ha un elevato valore predittivo (il valore predittivo in questo caso è 90%, che significa che 1 su 10 è un falso positivo) in favore della diagnosi di malignità, con 100% di sensibilità e 85% di specificità. A differenza della bassa conta piastrinica e leucocitaria, reperti infrequenti nella ARG (1-2% dei casi), il basso livello di Hb è quasi altrettanto comune nella LLA e nella ARG.

Più in generale, si può dire che le leucemie che esordiscono con il dolore osseo come sintomo preminente hanno più spesso valori ematologici poco alterati e assenza di linfadenopatia e organomegalia, espressioni di una malattia ancora tutta "nel midollo osseo".

Nessun segno di laboratorio, non la VES, non il dosaggio del LDH, non la positività per ANA differiscono statisticamente nel gruppo dei bambini con LLA e in quello dei bambini con ARG. Ma il vecchio emocromo, se guardato con attenzione, aiuta.

Box 3 - TIPIZZAZIONE IMMUNOFENOTIPICA

La **tipizzazione immunofenotipica** eseguita con citofluorimetro è entrata nella diagnostica di routine delle leucemie acute del bambino, ma sta ampliando sempre di più il suo potenziale d'azione³, in particolare nella seconda fase, post-diagnostica, prognostica, operativa, protocollare, operativa. Infatti, la diagnostica di routine delle leucemie è tuttora basata sull'analisi dello striscio di sangue periferico e/o midollare, che deve precedere l'esecuzione di una tipizzazione immunofenotipica. La tipizzazione immunofenotipica, infatti, serve a definire di che tipo di leucemia si tratti: il che ha anche una valenza diagnostica, ma essenzialmente e soprattutto possiede una valenza prognostica sia per definire la terapia più appropriata da eseguire sia per valutarne l'appropriatezza a distanza. Il percorso oggettivamente anomalo di questo caso non deve far testo.

Viene eseguita principalmente sul sangue midollare dove è in grado di identificare l'appartenenza di un linfoblasto alla linea T o B o identificare una cellula immatura di origine mieloide, sebbene i marcatori mieloidi in citofluorimetria⁵ siano mal identificabili.

I marcatori immunologici obbligatori per un'accurata diagnosi differenziale citofluorimetrica di una leucemia acuta sono:

1. CD 58, CD 19, CD 10, HLA-DR, Smlg, Cy IgM che sono espressi sul linfoblasto della linea B ed esprimono diversi gradi di maturazione della cellula;
2. CD 7, CD 3, espressi sul linfoblasto di tipo T;
3. CD 13, CD 33, CD 65, TdT espressi sulla cellula mieloide immatura.

È dall'analisi combinata di questi differenti marcatori che nasce la caratterizzazione immunofenotipica precisa con la capacità di riconoscere la presenza di cellule blastiche se in numero superiore allo 0,05% delle cellule totali.

Alcuni esempi di sottogruppi LLA:

- CD 19+, CD 10-, HLA-DR+, Sm Ig- = **PRE-PRE-B IL NOSTRO CASO**
- CD 19+, CD 10+, HLA-DR+, Sm Ig- = COMMON
- CD 19+, CD 10+, HLA-DR+, Sm Ig+ = B MATURA
- CD 19-, CD 3+, CD 7+ = T

fusa, che il dolore della leucemia è, per sua natura, preferibilmente notturno.

Forse è questo l'insegnamento principale del nostro caso.

MESSAGGIO CHIAVE

Il carattere notturno del dolore agli arti è un forte indizio della sua localizzazione ossea e della sua natura tumorale (osteoma osteoide, osteosarcoma, leucemia) e deve essere considerato con maggiore attenzione rispetto a un dolore serale (dolore di crescita) o mattutino (artrite reumatoide) o diurno (frattura di durata, cisti ossea, altro).

E ci mette di fronte al problema, irri-
tuale ma non illegittimo, se sia davvero
conveniente seguire sempre un "per-
corso clinico" razionale o se non possa
finire per essere, oggi, più economico,
un ricorso a esami allargati in un'unica
tranche. È in fondo un pensiero post-mo-
derno: pensare "alla Google", lasciare
che sia Google a dirci tutto, e usare il
cervello solo nei giorni festivi.

È evidentemente una battuta. Dietro
l'enorme lavoro del cervellone di Goo-
gle c'è quello che ogni medico dovrebbe
fare per arrivare alla diagnosi nel tem-
po più breve, più razionale e più econo-
mico per il paziente e per il SSN (se pos-
sibile), ovvero il ragionamento clinico.

Peccato, comunque, che qualche vol-
ta lo faccia meglio Google.

Indirizzo per corrispondenza:

Antonio Pulella

e-mail: antoniopulella@hotmail.com

Bibliografia

1. Kitsoulis P, Mantellos G, Vlycou F. Osteoid Osteoma. Acta Orthoped Belg 2002;119-25.
2. Jones OY, Spencer CH, Bowler SL, et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukaemia from juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 2006;117:840-4.
3. Deane PMG, Lerd G, Siegel DM, Baum J. The outcome of children referred to a paediatric rheumatologic clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. Paediatrics 1955;95:892-5.
4. Cabral DA, Tucker JB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. J Pediatr 1999;134:53-7.
5. Del Vecchio L, Bardo, Lanza F, Basso G. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. Hematologica 2004;89:594-8.