

Di indimenticabile ci sono non solo le storie dettagliate di patologie “da manuale”, ma anche la rapidità logica di pensiero, orientata per ipotesi e problemi. Come Sherlock Holmes appunto.

UN PERTHES D'ALTRI TEMPI: QUANDO A INSEGNARE SONO I “VECCHI” TESTI

*Cecilia Geraci, Marco Bensa, Mauro Pocecco
Ospedale M. Bufalini, Cesena*

Z., bambina di 4 anni di origine marocchina, viene ricoverata per il terzo episodio di zoppia: il primo occorso circa un anno prima e definito come probabile coxite di anca destra; il secondo occorso circa un mese prima e accompagnato da un versamento ecografico all'anca destra con radiografia del bacino negativa. I periodi intercritici erano apparentemente liberi. Effettivamente la bambina zoppica, clinicamente è evidente una limitazione funzionale dell'anca destra con poca dolorabilità e buona escursione articolare. Non ci sono né febbre né segni generali di malattia; gli indici di flogosi sono pressoché normali (VES: 16 mm/h; PCR: 12 mg/l; GB: 6500/mm³).

Fin da subito ci sentiamo di escludere un'artrite settica e una coxite reattiva, quest'ultima per il quadro troppo espresso (un'attenta valutazione dell'ecografia mostra un versamento organizzato associato a ispessimento sinoviale articolazione coxofemorale destra). Un'artrite reattiva recidivante appare pure poco probabile. Un morbo di Perthes andava considerato, anche se la precedente radiografia negativa non deponeva in questo senso. A intrigare il quadro c'è il dato anamnestico di un contatto tubercolare con il padre bacillifero più di 2 anni prima e la documentazione di una Mantoux positiva anche nella bimba subito dopo, a cui non faceva seguito la profilassi prescritta con isoniazide. Eseguiamo una radiografia del torace che dimostra un nodulo di circa 8 mm in corrispondenza di L5 e che interpretiamo come possibile complesso primario calcifico guarito, confermata dalla TC che rafforza l'interpretazione di una lesione ormai calcifica.

Completiamo con un sondaggio gastrico per la ricerca del bacillo di Koch, che risulta ovviamente negativo.

A questo punto ci troviamo con due situazioni patologiche apparentemente non correlate ma non immediatamente definite.

La bambina intanto migliora rapidamente con trattamento antinfiammatorio poco impegnativo, ma l'ecografia continua a mostrare una vistosa distensione del recesso articolare anteriore dell'anca

destra occupato da materiale ipoecogeno con sepimentazioni iperecogene nel contesto.

Ripetiamo una radiografia che questa volta dimostra l'interessamento dell'epifisi femorale destra, con profili irregolari, addensata e appiattita rispetto alla controlaterale, con riduzione di ampiezza dello spazio articolare destro.

Il primo pensiero va alla diagnosi di morbo di Perthes, sebbene l'età della piccola non sia proprio tipica, e resta lo spettro della malattia tubercolare. Solo i vecchi testi riportano la problematica della diagnostica differenziale tra malattia di Perthes e artrite tubercolare. E pertanto decidiamo di eseguire una artrocentesi in anestesia generale che ci permette di estrarre una minima quantità di liquido mista a sangue, sulla quale la ricerca del bacillo di Koch mediante PCR risulta positiva.

A questo punto la diagnosi di artrite tubercolare, per noi inaspettata, è certa e particolarmente istruttiva. Impariamo che la tubercolosi delle ossa e delle articolazioni colpisce dall'1% al 5% dei bambini che hanno contratto l'infezione tubercolare. La malattia diventa sintomatica in un periodo variabile che va da 1 a 3 anni e nel caso della TBC d'anca il periodo di incubazione è di circa 30 mesi, proprio come sembrerebbe essere accaduto alla nostra bambina. Usualmente è monoarticolare e a essere interessate sono le articolazioni sottoposte a carico e di norma la mobilità dell'articolazione viene preservata.

Sono più colpiti i bambini più piccoli proprio perché in loro il flusso ematico attraverso l'osso in fase di accrescimento è particolarmente intenso.

In sostanza, la tubercolosi dell'anca dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale quando un bambino rifiuta di camminare o sviluppa zoppia se è entrato in contatto con il bacillo tubercolare e in ogni bambino con lesioni articolari o ossee persistenti e non altrimenti spiegate.

Bibliografia di riferimento

- Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Disease. Fifth Ed. 2004.
- Maranzana G, Panizon F. Ortopedia per il Pediatra. Ed. La nuova Italia Scientifica, 1989.

SHERLOCK HOLMES E LA MARMELLATA DI MORE

*Isabella Giuseppin, Antonella Tonetto, Pier Giuseppe Flora
Pediatria e Patologia Neonatale, San Donà di Piave
(Venezia)*

È l'otto dicembre 2011... N. di 3 anni giunge alla nostra osservazione perché in perfetto benessere presenta un episodio di epistassi importante e vomiti ematici dalla notte. Già la settimana precedente aveva avuto un episodio di epistassi a risoluzione spontanea. Il padre da bambino aveva sofferto di epistassi ricorrenti risoltesi con l'età. Null'altro di significativo segnalato nell'anamnesi. Di vomiti ne aveva avuti quattro nella notte a casa. Giunto presso di noi esegue alle 8.00 esami ematici che mostrano Hb 11,7 g/dl, Plt 422.000, PTT 40 sec (vn 0-40 sec). Lo vede il

collega ORL al mattino e non rileva una sede di sanguinamento definita, mette due tamponi nel naso e consiglia l'acido tranexenico per os... “Passerà” dice. Ma il piccolo dopo un'ora ha un vomito abbondante, o meglio vomita coaguli scuri, sembra che abbia mangiato una densa “marmellata di more”. E questo era il primo “indimenticabile” vomito che vedevo... e penso... “ma per vomitare questa roba deve avere qualcosa di grave... mi tornano alla mente gli altri “vomiti ematici indimenticabili” che ho visto in passato in scuola di specialità... un'ulcera gastrica, un'epatopatia con varici esofagee, o un grave difetto della coagulazione. Dovevo sapere da dove veniva quel sangue. Richiamo un secondo otorino che rileva una fonte certa di sanguinamento, la tonsilla di destra, ma dice che al momento della sua visita il sanguinamento è cessato. Consiglia attesa, ma gli mostro il lenzuolo sporco, “così si spaventa un po' anche lui...” penso, “e resta in allerta”. Intanto gli

esami eseguiti dopo 4 ore dai precedenti documentano che ha Hb 9,7 g/dl, e si addormenta. N. dorme sul fianco e vedo nella porzione interna della guancia un laghetto di sangue scuro che crea un rivolo che fuoriesce dalla rima labiale, che sporca il cuscino e si fa strada tra le lenzuola. Al risveglio N. impallidisce e improvvisamente ha un altro vomito ematico (o, per meglio dire, di marmellata di more). Dopo altre 4 ore Hb 9,1 g/dl. Chiedo insistentemente ai genitori se è sempre stato bene, se ci sono patologie della coagulazione o del fegato in famiglia, se lui o loro stessi avessero avuto in passato dei sanguinamenti di questo tipo, ecchimosi o altro. La madre si illumina e dice "due mesi fa in concomitanza alla vaccinazione con Pneumococco 13-valente al rientro a casa, dopo 40 minuti dalla vaccinazione, ho trovato la maglia di N. sporca di sangue, era rossa, per questo non me ne sono accorta prima", dice, "e tolto il cerotto, il sangue aveva iniziato a zampillare. Ho telefonato allora alla pediatra che mi ha consigliato di fargli un'emostasi meccanica e di portarglielo. Il sanguinamento si è arrestato dopo poco e la curante fa eseguire degli esami ematici in un laboratorio privato ma... sa, dottoressa, erano un po' alterati... e la dottoressa ha detto che li teneva lei per parlare con un esperto".

Allora penso: è la coagulazione che non va, è proprio come quel bimbo di 3 anni che avevo visto a Trieste: dopo la biopsia in corso di gastroscopia, aveva iniziato a sanguinare, aveva un PTT normale e un difetto di von Willebrand tipo I. È l'otto dicembre, la pediatra non la trovo per chiederle gli esami, il laboratorio è chiuso... che rabbia! E affiora il mio spirito investigativo con il codice fiscale e con il codice identificativo dato dal laboratorio che i genitori avevano tenuto, riesco a recuperare gli esami ematici eseguiti nel laboratorio privato e vedo Hb 12,7 g/dl, Plt 780.000, PTT 43,9 sec (vn < 35). Quindi, se quella era l'emoglobina di partenza, il nostro piccolo paziente in poche ore avrebbe perso quasi 4 g/dl di Hb... la marmellata di more... ha le piastrine alte... che strano... e il PTT decisamente allungato! PTT allungato e piastrine alte...

A questo punto, visti la storia clinica e gli esami, è chiaro che ha un difetto di qualche fattore della coagulazione e che il sanguinamento da solo non si arresterà, per cui ho richiesto il plasma, "così gli do tutti i fattori della coagulazione". E N. dopo l'infusione accorcia il suo PTT (36 sec), e a questo punto è finito in sala operatoria dove hanno arrestato il sanguinamento con una colla speciale. Al lavaggio dello stomaco sono stati estratti più di 2 etti di sangue coagulato, un vasetto di marmellata di more... penso. Uscito dalla sala aveva Hb 6,3 g/dl, praticamente l'ha dimezzata dall'ingresso. E il dosaggio dei fattori della coagulazione fatto prima dell'infusione del plasma il giorno dopo ha mostrato fattore di von Willebrand (vWf) ridotto (19%, vn 50-150%), con riduzione anche del fattore VIII (38%, vn 50-149%). Fattore VII e IX normali. Il deficit di vWf ha infatti causato una riduzione del fattore VIII coagulante che ha determinato un allungamento del PTT (che come ricordiamo esplora il fattore VIII-IX-XI-XII) e la malattia non è sfuggita!

Dopo 5 giorni il piccolo ha avuto un nuovo sanguinamento ma nel frattempo ci eravamo procurati Hemate P, la combinazione di vWf e di fattore VIII... come si fa nella malattia di von Willebrand (vWD) tipo 2N e il sanguinamento si è arrestato.

Questo caso è indimenticabile perché

- di vomiti ematici ce ne sono di tanti tipi: dalla madre che ti porta il bambino che ha visto nel vomito una strietta di sangue rosato, al genitore che ti porta il figlio con vomiti ematici veri che devono far sospettare subito una patologia importante, finché "non vedi non credi";
- di vWD ce ne sono tante... non tutti hanno PTT normale e non tutti rispondono alla desmopressina;
- avere nella memoria altri vomiti ematici indimenticabili ti aiuta;

- reperire la fonte del sanguinamento è sempre fondamentale, anche un sanguinamento da varici esofagee può presentarsi con epistassi;
- se questo bambino fosse stato sottoposto a intervento di adenotonsillectomia o gastroscopia in elezione avrebbe corso un rischio elevato, visto che per tali procedure non si fanno più esami preoperatori, quindi l'anamnesi familiare e personale devono essere sempre indagate perché il difetto di vWf è frequente!

La malattia di von Willebrand (vWD) è la più comune patologia emorragica ereditaria, è presente nell'1-2% della popolazione generale ma molti sono i casi sottodiagnosticati. La vWD è classificata sulla base del fatto che la proteina sia quantitativamente ridotta ma non assente (tipo 1), qualitativamente anormale (tipo 2) o assente (tipo 3). Il tipo 1 e 2 sono trasmessi con carattere autosomico dominante. Il vWf è una proteina sintetizzata da megacariociti e cellule endoteliali, che ha una doppia funzione. La prima funzione è che aderisce alla matrice subendoteliale dopo un danno vascolare e aderisce alle piastrine attivandole. Così attivate, le piastrine richiamano altre piastrine ed espongono alla fosfatidilserina, proteina che regola il fattore V e VIII. La seconda attività del vWf è il trasporto e la "protezione" del fattore VIII, la cui vita media è ridotta in carenza del vWf. Una grave carenza di vWf causa carenza secondaria di fattore VIII, anche se il gene per il fattore VIII è normale, come nel nostro caso.

Clinicamente i pazienti con vWD hanno sintomi di emorragia mucocutanea (ecchimosi, epistassi, menorragia, emorragia postoperatoria soprattutto dopo interventi su mucose, ad es. adenotonsillectomia, o estrazione dentaria o di chirurgia estetica). Poiché il vWf è una proteina della fase acuta, lo stress può aumentarne i livelli. Quindi i pazienti non sanguinano per procedure che comportano uno stress maggiore (es. appendicectomia o il parto) ma per interventi banali (es. interventi ORL o di medicina estetica).

La vWD tipo 1 è la forma più frequente (85% dei casi). Spesso il PTT è normale e questo non deve precludere la diagnosi se la sintomatologia è tipica (epistassi, lividi, menorragia). Nella stessa famiglia spesso ci sono più casi di menorragia, per cui la diagnosi diventa difficile perché il sintomo viene considerato normale per la paziente. La terapia del tipo 1 è la desmopressina data per via endovenosa (0,3 mcg/kg ev) che aumenterà il livello di vWf liberandolo dalle "riserve" endoteliali da 3 a 5 volte, o endonasale (1 spruzzo = 150 mcg se il bambino pesa < 50 kg, 2 spruzzi = 300 mcg se > 50 kg).

La vWD tipo 2 consta di molte varianti 2A - 2B - 2M - 2N a seconda del legame di questa proteina con il fattore VIII. Se il legame è normale il livello ematico di fattore VIII è normale (2A - 2B - 2M), se il legame è anormale il livello di fattore VIII è ridotto (2N), come nel nostro caso. Il tipo 2 è causato da un'anomala proteolisi del vWf, con la presenza di solo alcuni multimeri più piccoli del vWf, con maggiore riduzione dell'attività del vWf. La desmopressina in questi casi non è sempre efficace, perché il vWf rilasciato è funzionalmente alterato. Se vi è un sanguinamento importante deve essere fornito il vWf e a volte anche il fattore VIII, come nel nostro caso. La dose di 1 U/kg del concentrato di vWf e fattore VIII aumenterà il livello plasmatico degli stessi dell'1,5%. L'emivita plasmatica del vWf e del fattore VIII è di 12 ore circa, che vanno usati per la profilassi o la gestione preoperatoria.

La vWD tipo 3 è caratterizzata da livelli non misurabili di vWf e bassi, ma misurabili di fattore VIII. Questi pazienti presentano la forma più rara (1:250.000) e più grave con emorragie maggiori, a volte anche intrarticolari e intracraniche. Risponde solo al trattamento con concentrati contenenti il vWf.