

CASI INDIMENTICABILI in Pediatria ambulatoriale

Il percorso diagnostico può essere complicato come la vita, ma poi tutte le strade portano a Roma.

CANI, RODITORI E... M.I.C.I.

*Zemira Cannioto, Clinica Pediatrica,
IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste*

A. è un ragazzo di 13 anni che giunge alla nostra attenzione per una storia di febbre comparsa circa 1 mese prima, accompagnata all'esordio da afte orali e in seguito da dolori addominali e articolari. La sintomatologia addominale si caratterizza per episodi dolorosi ricorrenti, non accompagnati da alterazioni dell'alvo, con evidenza in un'occasione di riscontro di sangue occulto fecale positivo. La localizzazione articolare si caratterizza, invece, per l'evidenza di dolore e limitazione funzionale poliarticolare con andamento addizionale che interessa sia le grandi che le piccole articolazioni (caviglie, ginocchia, spalla, gomito e metacarpo-falangee). In ragione di tale sintomatologia sono state avviate diverse terapie antibiotiche (amoxicillina, cefalosporine e claritromicina) senza evidenza di miglioramenti sul piano clinico; anche la terapia antinfiammatoria (nimesulide) si è dimostrata inefficace. Per il persistere della sintomatologia A. è stato ricoverato con evidenza di un importante rialzo degli indici di flogosi (VES 63-80, PCR 5-9, ferritina 243), ipergammaglobulinemia (IgG 1700), sierologia negativa per diversi patogeni (Vidal-Wright, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Bruccella*).

L'ecografia dell'addome ha dimostrato la presenza di un ispessimento a carico delle ultime anse ileali con multipli linfonodi circostanti aumentati di volume.

A. viene, quindi, ricoverato presso il nostro Ospedale per confermare il sospetto diagnostico di malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) sulla scorta del quadro clinico (dolori addominali, febbre, artrite), laboratoristico (VES, PCR, IgG, ASCA IgG positive, ferritina) e strumentale (eco addome).

Al momento del ricovero, però, ci viene riferita la positività agli anticorpi anti-*Rickettsia* con un pattern anticorpale suggestivo di infezione recente (IgM positive con IgG borderline). Indirizzati da tale dato laboratoristico, valutiamo come, tutto sommato, la stessa sintomatologia riportata da A. si possa dimostrare compatibile con l'ipotesi di rickettsiosi. In particolare, in effetti, le afte orali, la febbre di lunga durata, i dolori addominali e le artralgie rientrano tra le manifestazioni cliniche di tale quadro. A. riferiva, inoltre, un verosimile morso di zecca occorso prima dell'esordio sintomatologico: lesione rilevata e arrossata poco pruriginosa risoltasi dopo alcuni giorni, con formazione di una crosta senza esiti obiettivamente evidenti. In quest'ottica sottolineiamo, inoltre, anche l'evidenza del criterio epidemiologico (residenza in Sicilia in area rurale a contatto con animali potenziali, reservoir dell'agente eziologico), indispensabile per poter sostenere l'ipotesi di tale patologia. Per tale ragione avviamo una terapia antibiotica specifica con doxiciclina.

Nei giorni seguenti abbiamo assistito a un netto miglioramento delle condizioni cliniche generali con importante riduzione della febbre (occasionali rialzi max. 37,5°C) e scomparsa dei dolori addominali e articolari (con negativizzazione anche sul piano dell'obiettività); indici di flogosi in evidente diminuzione (VES da 113 a 63; PCR da 12 a 1,7 mg/dl). Alcuni elementi clinici, però, imponevano la messa in discussione della diagnosi. In particolare sottolineiamo l'assenza di manifestazioni cutanee petecchiali o tipo rash (in realtà il 10-15% delle rickettsiosi possono decorrere senza alcuna evidenza cutanea), il quadro articolare di franca artrite poliarticolare (tumefazione, iperemia, limitazione funzionale) e l'impor-

tante coinvolgimento addominale con dimostrazione ecografica di "ileite terminale". A questo proposito segnaliamo la descrizione in letteratura di un caso di rickettsiosi con evidenza di un simile coinvolgimento intestinale (con conferma ecografica) sul modello di un quadro di vasculite. In accordo con il sospetto clinico di MICI (in particolare morbo di Crohn), supportato peraltro anche dagli esami eseguiti in corso di ricovero (VES 113, PCR 12 mg/dl, IgG 1762, ASCA IgG positive), abbiamo ripetuto un'ecografia addominale che ha evidenziato un ispessimento a carico dell'ultima ansa ileale (circa 4 mm) con motilità conservata e importante ipervascolarizzazione; sigma lievemente ispessito; presenza di linfonodi mesenterici (in prossimità dell'ultima ansa ileale) aumentati di volume (1,5-2 cm) e rotondeggianti.

Tale sospetto diagnostico, tuttavia, è stato inizialmente negato alla visione macroscopica ottenuta in corso di esame endoscopico (EGDS + colonscopia). Non si era riusciti a visualizzare l'ultima ansa ileale. La valutazione istologica eseguita sui campioni bioptici ha, però, dimostrato un quadro compatibile con il sospetto di morbo di Crohn, evidenziando un importante impegno flogistico linfocitario del colon con reperti microgranulomatosi.

A questo punto l'orientamento diagnostico definitivo doveva necessariamente imporre un breve periodo di follow-up clinico: appariva difficile, infatti, scotomizzare completamente il sospetto di una rickettsiosi particolarmente espressa sul piano clinico addomino-articolare (sul modello di altri patogeni quali la *Yersinia*), specie alla luce della positività anticorpale con pattern indicativo di infezione recente (in quest'ottica va sottolineata anche l'evidenza, ex juvantibus, di efficacia della terapia antibiotica) ma al tempo stesso i reperti istologici imponevano di considerare anche l'ipotesi di una malattia di Crohn. Abbiamo deciso, quindi, di dimettere A. con programma di proseguire a domicilio la terapia antibiotica avviata (per un totale di 14 giorni), sottolineando, però, che se il quadro non si fosse risolto completamente al termine della terapia antibiotica o vi fosse stata una ripresa delle manifestazioni cliniche a distanza, era sicuramente da riconsiderare l'ipotesi di una malattia di Crohn.

A distanza di 2 settimane dall'avvio della terapia antibiotica con doxiciclina, vista la non completa risoluzione del quadro clinico e laboratoristico (febbre, indici di flogosi mai negativizzati), come da programma alla dimissione, avvalorando il rilievo istologico, si avvia una terapia cortisonica (1 mg/kg di desametasone, 50 mg/die) in associazione ad antibiotico (ciprofloxacina e metronidazolo), efficaci in alcuni casi di malattia di Crohn, entrambi rapidamente sospesi per la comparsa di reazioni avverse. In corso di terapia cortisonica va segnalato un episodio di modesta ricaduta, caratterizzato da febbre, dolori addominali e artralgie, con rialzo degli indici di flogosi allo scalo da 50 mg a 35 mg/die di desametasone.

A questo punto la diagnosi di malattia di Crohn sembra essere chiara, ma merita di essere definita una opportuna strategia terapeutica.

Al momento del secondo ricovero A. è da circa 3 settimane a 25 mg di desametasone con quadro clinico silente, anche se dal punto di vista laboratoristico esso non si è mai dimostrato completamente spento (VES 45, PCR 3,9 mg/dl). La valutazione clinica e strumentale (ispessimento ecografico delle ultime anse ileali con captazione scintigrafica positiva e l'evidenza al clisma del tenue di un aspetto "simil-acciotolato" a carico delle ultime anse ileali in assenza di stenosi) confermano l'ipotesi di un quadro di malattia di Crohn a localizzazione ileale.

Alla luce di tali evidenze abbiamo ritenuto opportuno avviare una

CASI INDIMENTICABILI in Pediatria ambulatoriale

strategia terapeutica finalizzata all'induzione di una remissione stabile e duratura della malattia, che potesse consentire, in tempi ragionevolmente brevi, uno scalo con successiva sospensione della terapia cortisonica. Lo schema terapeutico ha previsto l'avvio della azatioprina (100 mg/die) come immunosoppressore di fondo in associazione all'infliximab (anticorpo monoclonale diretto contro il TNF- α); quest'ultimo andrà mantenuto per circa un anno.

La scelta di pensare all'infliximab in prima battuta (scelta peraltro molto dibattuta) nasce in considerazione della risposta solo parziale della malattia alla terapia cortisonica. In questo senso sottolineiamo la ricaduta clinica che si è verificata allo scalo dello steroide con un quadro laboratoristico mai completamente spento (indici di flogosi mai negativizzati) e persistenza di evidenze strumentali di malattia a distanza di due mesi dall'avvio della terapia cortisonica (si tratta di una malattia corticoreistente).

Attualmente, a circa due mesi dall'avvio del nuovo programma terapeutico (dopo 3 dosi di infliximab e con cortisone sospeso) A. sta bene e i suoi indici di flogosi sono, finalmente, negativi.

Perché questo caso è indimenticabile?

Certamente per il suo finale (relativamente) a sorpresa... Nonostante avessimo supposto che la concomitanza tra l'esordio MICI e la sospetta rickettsiosi potesse essere ricondotta a un'ipotesi di trigger infettivo, alla fine, come natura insegna, abbiamo capito che cani, roditori e MICI non sono fatti per stare insieme (se non nelle storie della Disney). Un successivo rilievo di negatività degli anticorpi anti-*Rickettsia* (sia IgM che IgG) ha negato, in modo definitivo, l'ipotesi inizialmente avanzata di un quadro di rickettsiosi con consensuale interessamento intestinale. Quello che poi è indimenticabile è certamente l'importanza di pensare a un morbo di Crohn di fronte a un caso di malattia sistemica così espressa (artrite, febbre di lunga durata, indici di flogosi elevati) o forse, addirittura, l'importanza di sostenerne l'ipotesi fino a prova contraria, prova che andrà ricercata, in assenza della chiara visualizzazione endoscopica dell'ultima ansa, facendo ricorso a indagini strumentali quali, appunto, la scintigrafia e il clisma del tenue, anche se già l'ecografia in qualche modo poteva essere indicativa di sospetto.

A.M.I.C.I.

Danila Mariani, Pediatra di libera scelta, Brembate (Bergamo)

Non ci siamo mai piaciuti, io e A., anzi.. non ci siamo proprio mai sopportati!!!

E ti credo: quando era un lattante pianti, strilli, ogni giorno una telefonata da parte della giovane mamma: "Non beve il latte, non sopporta l'omogeneizzato di frutta, rifiuta la pappa..." "Non vuole usare il vasino, non si vuole mettere le scarpe, non dorme da solo." "Mi dia qualcosa per telefono... no, medicine no, lo sa che non riesco a dargli niente."

Non era neanche il primogenito... Insomma, diagnosi bella e fatta: il signorino "no" con debole mamma annessa, anche se a onor del vero, nell'anamnesi della famiglia materna, c'erano alcuni

eventi drammatici: più familiari erano deceduti per ipertermia maligna, ma la madre è sana.

Le visite annuali poi, una volta divenuto grandicello, uno strazio: inseguimento di ragazzino urlante, nascosto dietro la mamma e io, con la mia mole, a giocare a nascondino, a pensare che vita grama quella della pediatra di campagna. Ma il momento topico arrivava puntuale, quando accennavo, timidamente, al problema "alimentazione". "Non mi dica niente, non ci provi neanche a sgridarmi, io e mio marito abbiamo ceduto su tutti i fronti: la sorella mangia frutta e verdura in abbondanza, ma A. mangia sempre e solo un hamburger con maionese, una mozzarella alla sera, poi alla mattina una o due merendine al cioccolato. La verdura un po' alla domenica quando riesco a dare un po' di patatine a pranzo e la cotoletta." Però cresceva bene, ma a volte si scaricava male... E per forza, sembrava la ricetta di una famosa pubblicità di qualche anno fa: "tutta ciccia e brufoli"!!!

Si alternavano scariche molto dure a periodi di diarrea, da me sempre giustificate da un'alimentazione scorretta. Con queste premesse immaginate la mia felicità quando scorgo in sala d'aspetto la madre con il succitato. Entra A., ora di nove anni, un po' pallido, sofferente che, guardandomi per la prima volta negli occhi, mi dice: "Sto male!". Questo capita sempre quando altri 25 ragazzini ti hanno detto la stessa cosa nelle tre ore precedenti: dolori addominali e diarrea.

"Ma mangia sempre le solite cose?" "Sempre!" "Anche l'anno scorso aveva un po' di ragadi, perché si scaricava male, l'ho curato io, sa come è fatto A." Stavolta penso che la diarrea sia un ottimo motivo per fare il mio solito discorso sull'alimentazione. Ho un'allucinazione o no, visto che A. si fa visitare e annuisce mentre parlo di qualcosa che a che fare con l'alimentazione? La madre telefona dopo tre giorni, e appare lei la prima a essere stupita del cambiamento "alimentare"... ma le scariche, anche se molto ridotte, persistono e ha notato tracce di sangue.

Consiglio l'esecuzione di esami ematochimici: Hb 10 g/dl e IgE superiori a 580, RAST positivo per latte e pomodoro. La madre, visto il risultato degli esami, si rassegna a lottare per una giusta causa. Ma dopo solo 15 giorni, e ora francamente non c'è neanche mezzo ragazzino chiuso in bagno, riecco la telefonata: "Le scariche con la nuova dieta sono peggiorate, c'è sempre sangue e a volte mi pare di veder un po' di muco, e poi A. ha dei dolori che passano quando si scarica, ma poi sente come un bruciore". Il giorno dopo è un bambino remissivo che si presenta alla visita. A. mi mostra, senza alcun accenno a lotta fisica, delle ragadi anali... Ma possono delle piccole ragadi anali giustificare il tutto? Stai a vedere che qui c'è qualcosa di grosso: subito, d'urgenza esami e... dopo 24 ore Hb scesa in picchiata a 8. Ovvio la subitanea telefonata in gastroenterologia pediatrica, dove viene richiesta la consulenza per sospetto di malattia infiammatoria intestinale, confermata in rettocolite ulcerosa.

Morale della favola (ovvero che cosa mi ha insegnato A.)

- Non sempre pensare alla cosa più banale;
- Siamo sempre quello che mangiamo, o no?
- Un discolo improvvisamente remissivo ... è un bambino che sta male.