

## Casi contributivi



### IL LINFEDEMA PRIMARIO PRECOCE: DESCRIZIONE DI DUE CASI E REVISIONE DELLA LETTERATURA

C. Oretti<sup>1</sup>, G. Conti<sup>1</sup>, E. Barbi<sup>1</sup>, B. Ziani<sup>2</sup>, F. Marchetti<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste  
<sup>2</sup>UO di Patologia Vascolare, Ospedale di Cattinara, Trieste  
**Indirizzo per corrispondenza:** marchetti@burlo.trieste.it

### LYMPHEDEMA PRAECOX: TWO CASES REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

**Key words** *Lymphedema praecox, Cases report, Literature review*

**Summary** *Lymphedema praecox is a type of primary lymphedema which causes progressive lower limbs oedema. It is more common in girls, especially around puberty, and is typically painless and unilateral. This article describes two patients presenting with unilateral limb swelling and reviews the pertinent literature.*

**Introduzione** - La comparsa in un bambino o, più frequentemente, in un adolescente di un "gonfiore" di una gamba può rappresentare un problema diagnostico. Tra le cause di edema degli arti inferiori bisogna considerare il linfedema primario (LP), una patologia rara in età pediatrica e adolescenziale, con una stima della prevalenza pari a 1,15 casi su 100.000, al di sotto dei 20 anni di età. Riportiamo due casi di ragazze in cui è stata formalizzata la diagnosi di LP precoce.

**Casi clinici** - *Caso I.* V. è una ragazza di 14 anni, senza precedenti anamnestici di rilievo, che circa un anno prima ha presentato la comparsa, descritta come improvvisa, di "gonfiore" inizialmente localizzato solo alla gamba dx e successivamente, anche se molto meno evidente, anche a livello della gamba sx. V. era in ottime condizioni generali, normotesa, con sviluppo puberale completo. Non evidenza di linfoadenomegalia. L'arto inferiore dx era tumido, in minor misura anche quello sx (differenza tra i due polpacci di 2,5 cm) (vedi Figura), con presenza di fovea da digitopressione su entrambe le caviglie. La cute era indenne e non calda. I polsi femorali e poplitei erano presenti bilateralmente. Non era presente limitazione funzionale; la ragazza avvertiva senso di "pesantezza" agli arti (più il sx) con a volte fatica nella deambulazione.  
*Caso II.* M. è una ragazza di 11 anni e 6 mesi che, all'età di 7-8 anni, ha presentato la comparsa di una tumefazione tibio-tarsica a sx, dolente solo durante la deambulazione; il gonfiore a volte interessava anche il dorso e le dita del piede sx con modesta impotenza funzionale e secondaria zoppia. Tale tumefazione si manifestava inizialmente dalle 2 alle 4 volte all'anno, per poi diventare persistente negli ultimi 12 mesi. La cute sovrastante era indenne, senza segni di flogosi e interessamento articolare. In entrambi i casi non vi era familiarità per una patologia edemigena. Prima del ricovero le ragazze erano state sottoposte a indagini di laboratorio (emocromo, indici di flogosi, funzionalità tiroidea, protidogramma, funzionalità epatica e renale, complementemia, pattern autoanticorpale) e a un eco-color-doppler degli arti inferiori (esclusione di una patologia venosa), che sono risultati negativi.

L'ecografia addominale non aveva evidenziato la presenza di masse addominali.

Alla luce della storia clinica, dell'obiettività e degli esami eseguiti, la prima ipotesi diagnostica formulata è stata di LP. Era da escludere in modo definitivo che vi fosse una condizione di "ostacolo" secondario a eventi compressivi a livello pelvico-addominale. L'ecografia dell'addome e la RMN della pelvi sono risultate negative.

**Discussione** - Il linfedema, come dice la parola stessa, è un edema, ossia un gonfiore di natura linfatica. L'edema di una gamba può dipendere da un eccesso di liquidi (malattie vascolari che producono ostruzione dei vasi, insufficienza cardiaca o renale o condizioni favorevoli un accumulo di liquidi nel tessuto interstiziale), oppure da un difetto di drenaggio linfatico (alterazioni del sistema linfatico o dei linfonodi, con vero e proprio linfedema), per cui ristagnano acqua e proteine. I linfedemi sono classificati come *secondari* o *primari*.

I *linfedemi secondari* sono determinati da una lesione dei vasi linfatici e/o dei linfonodi (per ostruzione, compressione, rimozione): tra le cause più comuni ci sono i tumori, le infezioni, i traumi (inclusi quelli chirurgici), la radioterapia, le malattie osteoarticolari, le malattie del sistema venoso in stadio avanzato. Tutte queste condizioni sono rare in età pediatrica.

I *linfedemi primari* si classificano in base all'età d'insorgenza in: congenito, precoce (con comparsa di solito tra i 9 e i 20 anni) e tardivo (>35 anni):

- il *linfedema congenito* (linfedema ereditario di tipo I o malattia di Milroy) ha una ereditarietà di tipo autosomico dominante con penetranza incompleta, e si caratterizza per una insorgenza nell'infanzia di edema agli arti inferiori associato a ricorrenti episodi di cellulite, alterazioni delle unghie dei piedi, papillomatosi e idrocele. È causato da una mutazione nel recettore 3 del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR3), conosciuto anche come gene FLT4. Alcune sindromi genetiche, come la sindrome di Turner e di Noonan, possono associarsi a linfedema;
- il *linfedema precoce* è la forma più comune di linfedema primario. È più frequente nel sesso femminile (rap-



Figura. Linfedema della gamba dx.

porto 4:1) con insorgenza di solito in età adolescenziale o pre-adolescenziale, con una localizzazione prevalente agli arti inferiori, di solito bilaterale, ma anche con differenza nel grado di interessamento delle due estremità. Sono descritti casi di LP familiare (dovuti alla mutazione del gene FOXC2) con insorgenza durante la pubertà, associati a quadri sindromici con fenotipo diverso, ma con aspetti sovrapponibili e con un possibile interessamento degli arti, dei genitali, del viso, del laringe, delle unghie.

Il LP sarebbe causato da uno sviluppo anomalo del sistema linfatico, con ipoplasia dei vasi. Uno degli elementi determinanti nella patogenesi potrebbe essere una modificazione del flusso linfatico legato al fatto che i vasi della pelvi non si sviluppano rapidamente come gli organi sessuali interni, determinando un'insufficienza linfatica degli arti inferiori.

La *diagnosi* del linfedema precoce è fondamentalmente clinica e si basa sulla storia, sull'esame obiettivo e sulla esclusione, oltre che delle cause secondarie, dell'ipotiroidismo, di una grave condizio-

ne di ipoalbuminemia, di malattie osteoarticolari, del connettivo e dell'angioedema ereditario. L'iter diagnostico è relativamente semplice e si basa sull'esecuzione di un eco-color-doppler (patologia linfatica e non venosa), dell'ecografia addominale ed eventualmente della RMN della regione pelvica per escludere la presenza di una massa. La linfoscintigrafia è un esame che non aggiunge molto alla diagnosi, ma in alcuni casi può essere utile per definire la gravità della patologia.

La terapia è conservativa e si basa sull'applicazione di calze elastiche, sul drenaggio posturale e tramite massaggi e a volte su presidi pneumatici compressivi. La chirurgia è da prendere in considerazione in casi molto gravi che non rispondono alla terapia medica, in quanto le percentuali di successo ottenute sono basse (intorno al 30% dei casi) e la storia naturale della malattia, nella maggioranza dei pazienti, è favorevole. Un problema rilevante riguarda il grado di accettazione del problema da parte della famiglia e soprattutto della giovane adolescente.



## ENCEFALITE ACUTA DOVUTA AL VIRUS DI EPSTEIN-BARR

G. Bonora, C. Malorgio, E. Palumbo, M. Branchi  
 UO di Pediatria, Ospedale di Sondrio  
 Indirizzo per corrispondenza: emipalu2003@yahoo.it

### ACUTE ENCEPHALITIS DURING EPSTEIN-BARR INFECTION

**Key words** Encephalitis, Epstein-Barr virus

**Summary** *The neurological complications of Epstein-Barr virus (EBV) primary infection are frequently overlooked. Yet EBV is responsible for some cases of acute encephalitis. We report a case of an infant with acute encephalitis during EBV primary infection. Our case showed a favourable outcome after treatment with acyclovir for ten days, with no neurological sequelae development.*

**Caso clinico** - Il bambino, di 3 anni e 6 mesi, ha presentato otto giorni prima del ricovero un episodio febbrile secondario a flogosi delle alte vie respiratorie. Dopo iniziale sfebbramento ricomparsa, due giorni prima del ricovero, di febbre elevata. Viene ricoverato per la comparsa di lieve rigore nucale. Restante obiettività nella norma. È stata eseguita la rachicentesi, con fuoriuscita di liquor limpido, incolore. Presenza di 70 cellule/mm<sup>3</sup>, 90% linfociti. Glicorachia: 55 mg%; proteinorachia: 37 mg%. Tra gli esami effettuati da segnalare: GB 17.000/mm<sup>3</sup>, PCR 7 mg%. Nella noma le transaminasi. La TAC non ha evidenziato lesioni focali. L'EEG mostrava un tracciato caratterizzato da attività di fondo in veglia da 5 a 7 Hz con lieve prevalenza della componente lenta sull'emisfero di destra. Non reperti patologici nel sonno spontaneo.

Nel sospetto di una encefalite virale è stata subito iniziata terapia per via endovenosa con aciclovir, che è stata mantenuta per dieci giorni. Dopo poche ore dal ricovero il bambino ha iniziato a essere soporoso, pur rispondendo a tono alle domande quando veniva svegliato. Il quadro si caratterizzava per intensa cefalea e iperestesia. I riflessi osteo-tendinei erano molto vivaci. Dopo 48 ore dal ricovero, la negatività della Mantoux ci ha indotto ad associare lo steroide sistemico alla terapia antivirale. Veniva eseguito un secondo EEG che confermava un aumento ancor più marcato delle componenti lente in prevalenza sulle regioni dell'emisfero destro. Lo stato di sopore, iperestesia, difficoltà alla deambulazione, con capacità comunque di orientarsi al risveglio, sono durati quattro

giorni. Dal quinto giorno di ricovero si è assistito a un progressivo lento miglioramento. Dopo dieci giorni dall'ingresso il bambino riusciva a camminare con marcia lievemente atassica. Veniva dimesso dopo due settimane con normalizzazione completa del quadro neurologico ed elettroencefalografico. Le indagini virologiche eseguite hanno documentato un titolo positivo di IgG 3,13 (v.n. <1,1) e IgM 3,87 (v.n. <1,1) anti-EBV.

**Discussione** - Le complicanze neurologiche dell'EBV sono note, anche se non frequenti. Il virus può provocare sindrome di Guillain-Barré, paralisi del facciale, mielite trasversa, meningite o meningoencefalite. I classici segni di mononucleosi possono essere assenti nella maggioranza di casi di meningoencefalite. I meccanismi patogenetici del danno neuronale da EBV non sono ancora stati completamente chiariti. Alcuni Autori suggeriscono la diretta invasione delle strutture nervose da parte del virus. In realtà EBV-DNA è stato identificato anche nel liquor cefalo-rachidiano di soggetti senza sintomi neurologici e in biopsie di tessuto cerebrale di pazienti affetti da altri disordini neurologici, e questo metterebbe in dubbio la relazione tra la presenza del virus e la sintomatologia neurologica. Una teoria alternativa fa riferimento al possibile danno indiretto, immunologicamente mediato, causato dall'infiltrazione dei linfociti T CD8+ citotossici, infetti da EBV, a livello delle leptomeningi e del tessuto nervoso. Probabilmente la teoria inerente al danno immuno-mediato è quella più realistica, anche in relazione all'evidenza che nei soggetti affetti da encefalite e/o meningite da EBV il trattamento antivirale specifico è inefficace. L'herpes virus di tipo 1 (HSV 1), invece, è necrosante e invade il SNC dove si replica attivamente nei neuroni, provocando un effetto citopatogeno intenso. Nel nostro caso, nel dubbio di una meningoencefalite da HSV 1, è stata subito iniziata terapia con aciclovir. La positività delle IgM EBV ci ha permesso di seguire il bambino con relativa tranquillità. Di regola si pensa che la meningoencefalite da EBV abbia prognosi favorevole, ma esistono segnalazioni in letteratura di complicanze non solo acute ma croniche. Vengono segnalate non solo convulsioni in fase acuta, ma la possibilità di persistenza di epilessia, comportamento autistico, paresi. Cercare di determinare la causa dell'encefalite, anche se spesso non è semplice soprattutto in ospedali generali, sarebbe essenziale in quanto in caso di encefalite da HSV la terapia con aciclovir è obbligatoria. In caso di infezione da EBV è importante cercare di ridurre l'edema cerebrale e la risposta infiammatoria. Il bambino, vittima di una complicanza assai rara di una malattia molto comune, a distanza di due mesi dal ricovero è in ottime condizioni.

Le **pagine verdi** riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per esteso sulle **pagine elettroniche** della rivista (accesso libero al seguente indirizzo: [www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 481.

Su questo numero della rivista elettronica segnaliamo il primo di alcuni **Power Point** dedicati alla "Prevenzione e alla cura del dolore nel bambino": riguarda il controverso utilizzo degli analgesici nel trattamento del dolore addominale con il punto di vista del pediatra e del chirurgo (vedi su questo numero la *Farmacoriflessione* riportata pag. 519, con il relativo approfondimento degli studi clinici nella rubrica "Occhio all'evidenza"). Il prof. Bartolozzi nella rubrica "Appunti di terapia", oltre al consueto approfondimento sulle vaccinazioni, riporta i risultati di uno studio sull'uso dei chinolonici per via sistemica (un uso al di fuori della licenza per l'età pediatrica, se non per situazioni cliniche molto specifiche). Infine un invito a "sfogliare" le interessanti notizie nelle rubrica "Striscia... la notizia".