

## CASI INDIMENTICABILI in Pediatria ambulatoriale

*Quando un virus buono si aggiunge a un farmaco cattivo (o viceversa) ne può nascere un cataclisma.*

### UNA BAMBINA INFUOCATA: OVVERO QUANDO L'ALLERGIA A FARMACI FA FEBBRE, INSUFFICIENZA EPATICA E SINDROME MONONUCLEOSICA

*Lorenzo Calligaris, Clinica Pediatrica  
IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste*

G. è una ragazza di 12 anni con anamnesi muta, che giunge alla nostra osservazione per un primo episodio epilettico generalizzato, preceduto da "assenza".

Una TAC di controllo risulta nella norma e non viene in quell'occasione avviata nessuna terapia. Cinque mesi più tardi si verifica un secondo episodio epilettico di tipo parziale semplice (contrazione tonico-clonica senza perdita di coscienza), per cui viene avviata terapia anticomiziale con valproato di sodio a cui viene aggiunta, per un controllo non soddisfacente all'EEG, la carbamazepina con avvio di lento scalo del valproato.

A un mese dall'introduzione della carbamazepina comparsa di episodio febbrile della durata di 4 giorni, con temperature superiori a 39°C, associato a linfadenopatia laterocervicale, trattato solo con farmaci antipiretici (paracetamolo, ibuprofene). Dopo 4 giorni di sfebbramento ricomparsa di febbre elevata (superiore ai 39°C), associata a comparsa di un eritema pruriginoso diffuso a tutto il corpo in concomitanza del rialzo febbrile.

Nei giorni seguenti, vista la comparsa quotidiana della febbre, accompagnata da brivido scuotente, con risoluzione spontanea per crisi, viene avviata terapia alla cieca con amoxicillina, assieme a sospensione del valproato di sodio e a riduzione del dosaggio della carbamazepina. Dopo qualche giorno di sfebbramento, ulteriore ricomparsa della febbre, ancora associata a un marcato eritema pruriginoso micropapulare diffuso a tutto il corpo, con esclusione delle sedi palmo-plantari, e a un edema palpebrale.

Viene decisa la sospensione della carbamazepina e dell'amoxicillina e viene ricoverata. I primi accertamenti eseguiti evidenziano un emocromo nella norma con moderata linfocitopenia (800/mmc), rialzo delle transaminasi (TGO 200 U/l, TGP 181 U/l) e delle  $\gamma$ -GT (116 U/l) con negatività degli indici di flogosi. Il dosaggio delle sottopopolazioni linfocitarie, eseguito sulla base della citopenia, dimostra un aumento del numero dei linfociti T attivati. In sostanza siamo di fronte a una sindrome mononucleosica con aspetti atipici, con febbre ricorrente piuttosto che persistente, linfopenia, in una bambina in trattamento anticonvulsivante.

Il Monotest e la sierologia per EBV, CMV, *Toxoplasma* e *Bartonella* risultano negativi, così come il tampone del faringe per virus respiratori. Una PCR su sangue risulta positiva per Herpes virus tipo 6 e 7 (HHV-6 e HHV-7).

Il quadro clinico, caratterizzato da febbre ricorrente associata a rash cutaneo diffuso e ad edema del volto, linfadenopatia, negatività degli indici di flogosi, epatite, negatività della ricerca per EBV, successivo all'introduzione della carbamazepina in aggiunta al valproato, sono apparsi fortemente indicativi di una sindrome da ipersensibilità ad antiepilettici. La comparsa

della reazione, come segnalato dalla letteratura, vedrebbe la probabile compartecipazione dell'infezione virale da HHV-6 e HHV-7.

In virtù di questa ipotesi, supportata dal successivo incremento degli eosinofili (740/mmc), caratteristico di questa sindrome, abbiamo avviato infusione di immunoglobuline ev senza peraltro beneficio. Per questo, dopo 48 ore, visti il mancato sfebbramento, il persistente rialzo delle transaminasi e la comparsa di un'alterazione della coagulazione (PTI 1,5, PT% 57, PTT<sub>r</sub> 1,27, FIB 268, AT III 84, Didimero 3,5), nella preoccupazione per una possibile evoluzione in insufficienza epatica acuta, è stato avviato un trattamento con metilprednisolone ev 2 mg/kg.

L'aggiunta del cortisone ha permesso di ottenere lo sfebbramento, un ulteriore miglioramento del quadro cutaneo, dopo le immunoglobuline, e una normalizzazione della coagulazione (PTI 0,96, PT% 107, PTT<sub>r</sub> 1,00, FIB 259, AT III 107, Didimero 1,1); l'emocromo mostrava linfomonocitosi (GB 10.460/mmc, L 5500, M 1400) e la persistenza del quadro epatico, anche se con transaminasi in calo (TGO 125, TGP 208,  $\gamma$ -GT 164).

La terapia steroidea è stata successivamente ridotta con scalo lento nell'arco di 2-3 mesi. Dal punto di vista della terapia anticomiziale si è deciso di provare ad avviare, in maniera cauta, un trattamento con gabapentin ma, vista la lieve riaccensione del rash cutaneo alle prime somministrazioni, abbiamo in seguito deciso di attendere la negativizzazione della PCR per gli HHV-6 e HHV-7 prima di provare la reintroduzione dei farmaci antiepilettici.

#### Contributo

La sindrome da ipersensibilità ad antiepilettici è una reazione avversa, non dose correlata, a farmaci antiepilettici contenenti un anello aromatico (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina). Clinicamente la sindrome è caratterizzata da una insorgenza acuta con rash cutaneo, febbre, linfadenopatia, alterazioni ematologiche (eosinofilia e linfocitosi di tipo similmononucleosico) e coinvolgimento multiviscerale (epatico in particolare); l'insorgenza è variabile tra 1 e 12 settimane di tempo dall'introduzione in terapia del farmaco antiepilettico coinvolto.

L'eruzione cutanea è in genere di tipo maculopapulare e può in seguito divenire infiltrata e indurita; il rash si può accompagnare a un edema del volto, spesso più marcato nella regione periorbitale.

Il coinvolgimento epatico, con una epatite caratterizzata da moderata epatomegalia e rialzo delle transaminasi, è una presentazione comune e in alcuni casi è possibile anche una evoluzione verso una insufficienza epatica acuta. Il meccanismo patogenetico di base non è ancora del tutto conosciuto, ma un ruolo di primo piano sembrerebbe legato all'accumulo di metaboliti tossici che si accumulerebbero a causa di un difetto dell'enzima epossido-idrolasi, con conseguente morte cellulare o formazione di un neoantigene scatenante la risposta immunitaria; un meccanismo scatenante legato a una concomitante infezione o riattivazione d'infezione virale è supportato da numerose segnalazioni della letteratura.

## CASI INDIMENTICABILI in Pediatria ambulatoriale

Tra i virus ritenuti responsabili, in analogia a quanto si verifica nelle sindromi da ipersensibilità scatenata da EBV, quelli della famiglia degli Herpes virus rivestono un ruolo di primo piano. In effetti le segnalazioni della letteratura riguardano principalmente l'HHV-6, mentre l'HHV-7 è segnalato più raramente in pazienti adulti.

Dal punto di vista terapeutico il primo passo prevede necessariamente la sospensione del farmaco sospettato, ricordando che l'associazione di diversi farmaci antiepilettici rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo; le strategie di trattamento prevedono poi, in aggiunta alla terapia di supporto, la somministrazione di immunoglobuline endovena in fase acuta e quella di steroidi, anche se l'uso di questi ultimi rimane ancora controverso in letteratura. Il decorso clinico può essere fluttuante

e particolarmente protratto, anche nei casi meno severi, con durata anche di alcune settimane dopo la sospensione dei farmaci antiepilettici coinvolti; la necessità di infusioni ripetute di immunoglobuline o quella di un trattamento steroideo protratto con lento scalo vanno necessariamente prese in considerazione. L'avvio del trattamento deve essere precoce, vista la possibile grave evoluzione.

Nell'ideazione di un nuovo programma terapeutico anticomiziale va ricordato che soggetti che hanno manifestato una reazione con uno dei farmaci antiepilettici aromatici possono presentare una reazione analoga con farmaci appartenenti alla stessa famiglia e che reazioni analoghe sono state segnalate anche per anticonvulsivanti chimicamente non correlati a quelli aromatici (es. lamotrigina).

## XIX CONGRESSO NAZIONALE CONFRONTI IN PEDIATRIA 2006 Protocolli in Pediatria: 10 anni "dopo"

Trieste, Palazzo dei Congressi della Stazione Marittima, 1-2 dicembre 2006

### VENERDÌ 1 DICEMBRE

- 9.00 SESSIONE PLENARIA *modera F. Panizon*  
L'accesso acuto d'asma (G. Longo, F.M. De Benedictis)  
Il ritardo mentale (G. Corsello, P. Gasparini)  
Le dislipidemie (R. Bellù, L. Cattin)

### 12.00 SESSIONI PARALLELE

- L'ipertensione (A. Benettoni, F.M. Picchio)  
La scoliosi (G. Tagliavoro, G. Maranzana)  
Dolori addominali ricorrenti (G. Magazzù, L. Greco)

### 14.30 SESSIONE PLENARIA *modera A. Ventura*

- Il linfonodo ingrandito (M. Rabusin, P. Macchia)  
Disturbi del linguaggio e dislessia (S. Millepiedi, M. Carozzi)  
Emorragia intestinale (S. Martellosi, M. Fontana)

### 17.20 SESSIONI PARALLELE

- Il criptorchidismo (M. Maghnie, J. Schleeff)  
Le artriti, infettive e non (L. Lepore, F. Falcini)  
La dermatite atopica (M. Cutrone, G. Longo)

### SABATO 2 DICEMBRE

#### 9.00 SESSIONE PLENARIA *modera F. Panizon*

- Precocità e ritardo puberale (G. Tonini, F. Chiarelli)  
Neutropenie e piastrinopenie (M. Aricò, P. Tamaro)  
Il bambino acutamente "giallo" (G. Maggiore, L. Zancan)  
La sindrome di Münchhausen by proxy (A. Ventura, P. Benciolini)

### CONFRONTI "GIOVANI"

#### VENERDÌ 1 DICEMBRE

- 12.00 Palazzo dei Congressi: Giro dei Posters "con il Professore"  
14.30 Sala Tommaseo - Jolly Hotel:  
Specializzandi a tu per tu "senza il Professore"

Per questo Congresso sono stati richiesti i crediti formativi ECM

#### SEGRETERIA SCIENTIFICA

Giorgio Longo (longog@burlo.trieste.it), Alessandro Ventura (ventura@burlo.trieste.it)

#### SEGRETERIA SCIENTIFICA "CONFRONTI GIOVANI"

Laura Badina (lau.bad@gmail.com), cell. 347 5825178  
Jenny Bua (jbuca@tiscali.it), cell. 328 1924235  
Laura Travan (ltravan@libero.it)



#### SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

QUICKLINE Traduzioni & Congressi  
Via S. Caterina da Siena n. 3, 34122 TRIESTE  
Tel. 040 773737-363586 - Fax 040 7606590  
e-mail: confronti@quickline.it http://www.quickline.it