

Segnali ingannevoli possono deviare il percorso diagnostico.

### ITTERO IN UN LATTANTE: QUANDO L'ASSASSINO È PROPRIO IL MAGGIORDOMO

Marco Bensa<sup>1</sup>, Erika Gubellini<sup>2</sup>, Matteo Bramuzzo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UO Pediatria, Cesena

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ferrara

<sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Trieste

Un maschietto di 9 mesi di origine marocchina viene per un quadro, insorto nelle ultime 24 ore, di vomito ripetuto, astenia e colorito itterico.

All'ingresso, come sempre un sabato sera, il bambino ha un colorito cereo, ma è in buone condizioni generali, apiretico. Alla visita gli unici elementi di rilievo sono un'attività cardiaca concitata (FC 190 bpm) con soffio sistolico di 2/6, fegato all'arco, polo inferiore della milza palpabile. Le urine risultano ipercromiche, con bilirubinuria ed emoglobinuria.

Già questi primi elementi fanno sospettare un ittero di natura pre-epatica, da emolisi acuta, e in effetti l'emocromo mette in evidenza un'importante anemia (Hb 4,9 g/dl, MCV 82,8 fl, RDW 15,7) con indici di emolisi francamente patologici (spiccata reticolocitosi periferica a 133.700/mm<sup>3</sup>, LDH alle stelle: 1116 U/l, iperbilirubinemia tutta indiretta a 4,82 mg/dl, aptoglobina indosabile). Lo striscio di sangue periferico evidenzia una marcata anisopoichilocitosi, pochi sferociti, numerosi reticolociti. All'emocromo colpisce inoltre una leucocitosi con linfomonocitosi (GB 23.200/mm<sup>3</sup>, N 8210/mm<sup>3</sup>, L 12.830/mm<sup>3</sup>, M 1890/mm<sup>3</sup>). L'assenza di consumo piastrinico (PLT 414.000/mm<sup>3</sup>), la normalità della funzionalità renale (creatininemia 0,5 mg/dl) e l'assenza del dato anamnestico di diarrea nelle ultime settimane, ci permettono già di escludere un'emolisi acuta su base microangiopatica da sindrome uremico-emolitica.

Vista la gravità del quadro di anemia, con emolisi ancora in atto (lo testimonia la persistenza dell'emoglobinuria e l'aumento della frequenza cardiaca a riposo fino a 200 bpm) ci prepariamo a trasfondere il piccolo. Ed è qui che nascono le nostre perplessità: il test di Coombs diretto è negativo, mentre è positivo quello indiretto, e per tutta la notte le sacche di sangue testate risultano non compatibili. Alle 9 del mattino successivo, si trova finalmente una sacca compatibile e lo trasfendiamo, ma nel frattempo ci domandiamo se sia il caso di dare anche il cortisone, terapia cardine della forma autoimmune. In realtà l'anemia emolitica autoimmune (per lo più idiopatica e da autoanticorpi "caldi", IgG) prevede la positività del test diretto. Per il momento quindi decidiamo di non avviare la terapia steroidea, pur non escludendo che si possa trattare di una forma autoimmune post-infettiva (il bambino non aveva assunto alcun farmaco nei giorni precedenti), che solitamente è sostenuta da autoanticorpi freddi (IgM) o da un'emolisina bifasica (IgG che si comporta come un anticorpo freddo), poi risultata negativa. Questa ipotesi sembra avvalorata dalla positività della sierologia per CMV (sia IgG che IgM) e dall'associazione descritta in letteratura fra questa infezione e quadri di anemia emolitica (negativa invece la sierologia per altri patoge-

ni possibilmente correlati, in particolare EBV e *Mycoplasma pneumoniae*).

Dal momento della trasfusione la strada è in discesa: non solo non si verificano reazioni trasfusionali, anzi le urine si schiariscono e cessa l'emoglobinuria. Al controllo post-trasfusione dell'emocromo si evidenzia un'emoglobina tranquillizzante di 8,2 g/dl, che sale ulteriormente l'indomani (9,2 g/dl).

A questo punto tiriamo un sospiro di sollievo e ricostruiamo un po' i fatti: il bambino non ha avuto ittero neonatale ed è stato sempre bene; non vi è storia familiare di anemia, ittero, calcolosi biliare o splenomegalia. Chiediamo cosa abbia mangiato il giorno prima dell'inizio dei sintomi e la madre (potevamo chiederlo prima, direte...) ci dice che ha mangiato di gusto la sua prima pappa fatta di fave (100% fave, sottolineiamo). Apriti cielo! Dosiamo il G6PD dei genitori (quello del bambino non sarebbe stato informativo, avendo appena avuto una crisi emolitica ed essendo stato trasfuso) e, come atteso, rileviamo un lieve difetto (6,5 U/g Hb, vn 7,6-17,8) nella madre (il difetto congenito di glucosio-6-P-deidrogenasi è X-linked). Già dopo un mese dalla trasfusione i livelli di G6PD del bambino risultano patologici (5,2 U/g Hb), confermando la diagnosi definitiva di **favismo**.

#### Discussione

Nel caso descritto la positività del test di Coombs indiretto, a posteriori, è stato un elemento confondente, di non immediata spiegazione. Di certo il bambino non ha avuto un'emolisi autoimmune, dal momento che il Coombs diretto, ripetutamente negativo, indica con forza l'assenza di autoanticorpi diretti verso un qualsiasi antigene eritrocitario espresso dai suoi globuli rossi.

La specificità dell'anticorpo presente nel siero del nostro bambino è risultata poi diretta verso l'antigene M grande del sistema MSN, non presente né sui globuli rossi del bambino né su quelli della madre (non sono cioè anticorpi "prestati").

La presenza di questo anticorpo anti-M, in assenza di precedenti trasfusioni, potrebbe essere secondaria alla formazione di nuovi antigeni indotti dall'infezione virale (aptene-carrier, modello farmaci).

L'infezione riscontrata, del resto, può di per sé scatenare una crisi emolitica in soggetti con favismo, ma nel nostro caso riteniamo che il ruolo principale sia stato giocato dal pasto di fave.

Ancora una volta questo caso insegna a non fermarsi alla prima ipotesi diagnostica, ma a vagliare tutte le possibili cause. Insomma: anamnesi, anamnesi e ancora anamnesi.

#### Bibliografia di riferimento

- Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64-74.
- Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Edition. Philadelphia: Saunders Company, 2007:2018-45.
- Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, et al. Autoimmune haemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. *Transfusion* 2007;47:50-4.

### UN'INCOERCIBILE EPIGASTRALGIA NOTTURNA

Elisabetta Modestini, Donatella Simongini

UO di Pediatria e Neonatologia, Atri (Teramo)

Un giorno uggioso di novembre giunge al ricovero un bel ragazzino di 16 anni, alto 185 cm, sorridente e in apparente ottime condizioni generali. Ci racconta che da circa una settimana lamenta dolore all'epigastrio solo di notte. "Saranno pene d'amore", supponiamo scherzando, ma Vittorio (nome di fantasia) ci assicura che è troppo fortunato da questo punto di vista. Il padre è più preoccupato in quanto il ragazzo ha sempre goduto di ottima salute e lo descrive come un tenace lavoratore della loro azienda agricola: negli ultimi giorni lo vede stanco, in quanto perde ore di sonno a causa del dolore allo stomaco. Dolore che alcune volte recede spontaneamente, altre solo dopo assunzione di paracetamolo.

Vittorio è stato già condotto in PS e sottoposto a esami generali, ecografia dell'addome e Rx torace, tutti risultati nella norma. L'esame obiettivo è pressoché negativo e il dolore notturno accusato durante la degenza viene descritto come "epigastralgia" con irradiazione al fianco sinistro.

Programmiamo di nuovo esami ematochimici ed ecografia dell'addome che si confermano nella norma, mentre il *Breath test* per *Helicobacter pylori* risulta nettamente positivo. Sottoponiamo Vittorio a esofago-gastro-duodenoscopia, che conferma con quick-test l'infezione da *H. pylori* e mostra la presenza di "ernia iatale da scivolamento e lieve gastrite antrale". Annunciamo che la causa dei dolori è un'infezione dello stomaco e, dopo soli tre giorni di degenza, viene dimesso con terapia antibiotica combinata (amoxicillina + claritromicina) per 2 settimane e omeprazolo per 3 settimane.

Dopo circa un mese, il medico curante ci contatta telefonicamente e avverte che "Vittorio non solo non è migliorato, ma il dolore ormai è insopportabile". Preghiamo il collega di rinviarlo al ricovero e questa volta il ragazzo non solo non sorride più, ma è impallidito e ha un aspetto sicuramente sofferente. È tutto da rivalutare!

Vengono programmati di nuovo esami generali ed ecografia dell'addome, sempre e di nuovo negativi. Il *Breath test* per *H. pylori* si è negativizzato. La prima notte di guardia passata al capezzale di Vittorio non è facile da dimenticare: il ragazzo

urla di dolore, si lascia visitare con molta difficoltà, è madido di sudore. Somministriamo un antidolorifico e, quando la sintomatologia si è attenuata, analizziamo con il ragazzo la precisa localizzazione del dolore. Non viene più riferito solo all'epigastrio e al fianco sinistro, ma si irradia al X e XI spazio intercostale. Siamo molto preoccupati perché solo una patologia invasiva può dare una sintomatologia tale! E se il tutto derivasse da una patologia del rachide? Appena giunge il collega radiologo di turno gli spieghiamo la sintomatologia e pratichiamo una radiografia della colonna. Il collega indugia sulla morfologia della D9, che, pur non mostrando anomalie specifiche, lo mette in allarme per una sospetta "impronta" e gli suggerisce la necessità di procedere a RMN.

Aveva ragione: la risonanza mostra un'alterazione del segnale intraspongioso del soma di D9 con impronta sul sacco durale. La TC mirata segnala un'area di osteolisi di tipo misto prevalente nell'emisoma di sinistra, con erosione della corticale. Gli esami strumentali vengono completati con scintigrafia total body che conferma la presenza di una "lesione metabolicamente attiva" a carico del IX metamero dorsale. Si sospetta un granuloma eosinofilo che perfidamente l'infezione da *H. pylori* ha mascherato!

Vittorio viene trasferito d'urgenza in un Centro specializzato per patologie della colonna, dove la biopsia conferma il sospetto di **granuloma eosinofilo**.

Il termine di granuloma eosinofilo si riferisce a una forma particolare di istiocitosi delle cellule di Langerhans, a rara incidenza e a eziologia sconosciuta. Si può manifestare con una lesione solitaria (monostotica) o multipla (poliostotica), con rigonfiamento della sezione ossea colpita e/o limitazione funzionale. Si possono verificare fratture patologiche che, se a carico di uno o più somi vertebrali, possono dare compromissione midollare.

Il nostro paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico e breve trattamento chemioterapico.

Vittorio, a due anni dalle terapie, ha ripreso il suo sorriso migliore e lavora di nuovo nei suoi adorati campi.

Un caso indimenticabile che ci deve far riflettere: l'accurata anamnesi, la valutazione e rivalutazione clinica e l'antica ma mai superata semeiotica restano sempre e comunque alla base di qualsiasi diagnosi. *Helicobacter pylori* si è insinuato con malizia tra noi e la diagnosi principale: chiediamoci più spesso se l'obiettivo è stato centrato o solo sfiorato. Vittorio docet!