

LA SINDROME DEL BAMBINO AZZURRO

M. Bramuzzo¹, M. Pasini², A. Belluzzi², M. Pocecco²
¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste
²UO di Pediatria, Ospedale "M. Bufalini", Cesena

Indirizzo per corrispondenza: bramuzzo@tiscalinet.it

BLUE BABY SYNDROME

Key words Blue baby syndrome, Methemoglobinemia, Nitrate intoxication

Summary Nitrate intoxication caused by vegetables consumption is an unusual cause of methemoglobinemia in infancy. The skin colour becomes blue and the Hb desaturation can be fatal. We report the case of a 7-month girl who was intoxicated by chards and two additional cases in which the condition was caused by carrots or by well water. A high index of suspicion is the most important factor in diagnosis.

Introduzione - Una cianosi a insorgenza acuta, specie in un lattante, non immediatamente riferibile a una causa respiratoria o cardiaca, deve portare a considerare l'ipotesi di metemoglobinemia acquisita da intossicazione alimentare da nitrati. L'incidenza del fenomeno in alcuni Paesi dell'Est Europa è attestata attorno all'1,17-3,26% mentre non ci sono dati relativi al nostro Paese. Presentiamo tre casi osservati nell'arco di sette anni presso l'Ospedale Bufalini di Cesena.

Casi clinici

V. 7 mesi. Al rientro a casa dopo una passeggiata, la mamma ha notato che la bambina aveva le labbra e le estremità cianotiche. La cute presenta un colore cianotico pallido, meglio sarebbe dire "grigio-azzurro", ma la bambina è reattiva e piange. L'obiettività cardiaca è nella norma. La saturazione di O₂, tuttavia, è pari al 94-95% con 2-3 l di O₂/m. L'Rx torace, l'emocromo e la PCR risultano negativi. Il colorito grigiastro della bambina non trova spiegazione in un problema né respiratorio, né cardiaco, né infettivo. Colpiti dal colore del sangue durante il prelievo (è quasi violaceo!) (vedi Figura), si decide di dosare la metemoglobinemia, il cui valore (35,1%) risulta molto al di sopra della norma (< 1%): poniamo la diagnosi di metemoglobinemia acuta. Dall'anamnesi alimentare emerge che la bambina aveva assunto due pasti di latte preparati con acqua di fonte (2 giorni prima, quindi è passato troppo tempo) e 3 minestrine a base di bietola. Si decide di attendere e di non somministrare l'antidoto (blu di metilene). In poche ore i livelli di metemoglobina scendono e il colorito azzurrognolo scompare. L'episodio non può essere ricondotto all'assunzione di tossici o acqua ricca di nitrati ma verosimilmente può essere messo in rapporto all'assunzione recente di bietola. L'analisi chimica della minestra incriminata ha rilevato una concentrazione di nitrati pari a 714 mg/kg (valore limite 200 mg/kg). La madre aveva preparato la minestra con 300 g di bietola.

K. 9 mesi. Pochi minuti dopo l'ingestione di una pappa preparata con acqua di pozzo, la nonna nota cianosi labiale e alle estre-

mità. Obiettività cardio-toracica, emogas, Rx torace, ECG, ecocardiogramma e PCR nella norma. La saturazione in aria ambiente è 82%. Si decide di dosare la metemoglobinemia (41,1%) e quindi di somministrare blu di metilene 1 mg/kg, assistendo alla rapida normalizzazione dei livelli ematici. L'esame chimico dell'acqua di pozzo ha rilevato una concentrazione di nitrati = 498 mg/l (limite di sicurezza di 50 mg/l per le acque destinate al consumo).

N. 7 mesi. Dopo circa 20 giorni di dieta a base di carote, la madre si accorge che la bambina presenta un colorito azzurro al viso e alle labbra, con tendenza all'assopimento. L'obiettività cardiaca e polmonare sono nella norma. Non sono presenti segni di infezione. La saturazione in aria ambiente è 91%. La metemoglobina è al 16,6%. Al prelievo di controllo, dopo alcune ore, i valori sono scesi spontaneamente all'1,4%.

Discussione - La metemoglobinemia è un'alterazione dello stato ossidativo dell'emoglobina. Il ferro emoglobinico, infatti, fisiologicamente in stato ridotto (Fe²⁺), viene trasformato in ione ferrico (Fe³⁺) e diventa incapace di trasportare l'ossigeno. La condizione può essere **ereditaria** (deficit dell'enzima *metemoglobina-reduttasi*) o più frequentemente **acquisita**. La forma acquisita, oltre che essere potenzialmente provocata dalla diarrea, dall'acidosi e dall'assunzione di diversi farmaci (in particolare anestetici), può essere secondaria all'*intossicazione da nitrati* assunti con la dieta. Questi possono essere contenuti in acque contaminate, generalmente raccolte in pozzi rurali. Un'altra possibile fonte di nitrati è l'ingestione di vegetali (barbabietole, spinaci, piselli e carote). Variazioni nella composizione chimica dei vegetali possono essere legate ad aumenti della temperatura o a condizioni inadeguate di aerazione, trasporto o confezionamento. Per questo motivo non è consigliabile conservare a lungo in frigorifero i passati di verdura. Non è stato mai rilevato alcun problema per i nitrati impiegati come conservanti alimentari o per il latte di madri che hanno ingerito elevate quantità di nitrati.

L'intossicazione può colpire qualsiasi fascia di età ma i soggetti a maggiore rischio sono i bambini piccoli (lat-tanti di età < 6 mesi).



Figura. Provetta di sangue con metemoglobina.

L'intossicazione si manifesta con la sindrome del cosiddetto "bambino azzurro" anziché con una vera e propria cianosi. I livelli fisiologici di metemoglobina sono uguali al 2% nei nati a termine (3% nei prematuri) e inferiori al 2% nell'adulto. Se i livelli di metemoglobinemia superano il 10%, compare "cianosi"; oltre il 20%, cefalea, irritabilità, letargia; oltre il 45%, tachicardia, convulsioni, shock e coma. Valori superiori al 60% possono essere letali. Le forme con metemoglobinemia < 20% non richie-

dono altro trattamento che l'identificazione della fonte di contaminazione e la sua eliminazione dalla dieta. Il trattamento può limitarsi alla somministrazione di ossigeno.

Per metemoglobinemie superiori al 20%, se già sintomatiche, o superiori al 30%, viene suggerito il trattamento con blu di metilene che ha un potente effetto riducente e che va somministrato con cautela in ospedale (1-2 ml/kg ev, lentamente in alcuni minuti). Dosi eccessive possono avere un effetto paradossale.

MEDICINA NATURALE E SINDROME DI STEVENS-JOHNSON

F. De Maddi, F. Antonelli, M. Torino, P. Siani
UOC di Pediatria. Azienda Ospedaliera di rilievo nazionale
"Antonio Cardarelli", Napoli

Indirizzo per corrispondenza: francesco.demaddi@ospedecardarelli.it

NATURAL DRUGS AND STEVENS-JOHNSON SYNDROME

Key words Stevens-Johnson syndrome, Severe cutaneous drug reactions, Chinese drugs

Summary Stevens-Johnson syndrome (SJS) is an immune-complex-mediated hypersensitivity. Paediatric case is more often related to a reaction to a drug or to infections. SJS typically involves the skin and the membranes. Lesions may become bullous and later rupture leaving denuded skin. The Authors describe a case of SJS in a three-year-old Chinese child with severe involvement of oral and mucous membranes. The serology of most common implicated organism was negative. Chinese drugs were incriminated in this case of SJS. The patient responded to IVIg infusion.

Caso clinico - S., un bambino di tre anni di etnia cinese, giunge alla nostra osservazione perché da una settimana presenta febbre con tosse e raffreddore. Un medico cinese ha prescritto dei farmaci naturali prodotti in Cina e non in commercio in Italia. Dopo tre giorni di terapia ha iniziato a presentare malessere generale, artralgie, eritema al volto e al tronco con progressiva fissurazione delle labbra e della mucosa orale. È stata posta inizialmente diagnosi di reazione allergica con prescrizione di antibiotici e cortisonici. Per il progressivo aggravarsi della sintomatologia clinica si ricovera il paziente nel nostro ospedale. Il bambino è molto sofferente, ha febbre (38,7 °C) e presenta un eritema cutaneo non pruriginoso e non dolente in regione toracica; edema del volto, congiuntivite bilaterale; presenza sulle labbra, e in parte sulle gengive, di piccole zone ulcerate, di cui alcune ricoperte da fibrina; intenso eritema perianale con edema della mucosa dell'orifizio. Sul tronco sono presenti alcune flittene. La ricerca del segno di Nikolsky ha dato esito negativo. Gli esami infettivologici hanno dato esito negativo. Sulla base dei criteri clinici è stata posta diagnosi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e il paziente è stato sottoposto a un programma di reidratazione per via endovenosa e alla somministrazione di

IVIg (2 g/kg). La risposta clinica è stata buona, con pronta regressione della febbre, miglioramento delle condizioni generali e progressiva evoluzione delle lesioni alla fase crostosa. Il follow-up oculistico non ha riscontrato complicanze. A un mese dalla diagnosi si è avuta la completa guarigione delle lesioni cutanee.

Discussione - La SJS è caratterizzata dalla comparsa di lesioni cutanee di tipo vescicolare-bollosa con evoluzione necrotica localizzate al tronco, agli arti e al volto. Essenziale per la diagnosi la contemporanea presenza di un coinvolgimento di almeno due superfici mucose; sempre interessato il cavo orale, frequentemente le congiuntive e la mucosa ano-genitale. È classificata come una patologia da ipersensibilità mediata da immunocomplessi e causata, nei pazienti in età pediatrica, generalmente da farmaci (macrolidi, penicilline, FANS, anticonvulsivanti) o da agenti infettivi (*Mycoplasma pneumoniae*, SBEA, herpes simplex, HIV). Il tasso di letalità è correlato all'estensione delle lesioni cutanee, variando dal 5% fino al 25%.

La SJS e la sindrome di Lyell o necrolisi tossica epidermica (TEN) sono entità cliniche correlate: nella TEN il quadro clinico, inizialmente esantematico, progredisce rapidamente verso la necrosi epiteliale e il distacco dell'epidermide che interessa oltre il 30% della superficie cutanea. Il segno di Nikolsky (distacco dell'epidermide in seguito alla pressione laterale esercitata da un dito) è tipico della TEN.

Il nostro caso non presenta difficoltà di diagnostica differenziale con l'eritema multiforme e la necrolisi bollosa tossica, ma offre spunti di riflessione nella ricerca della possibile causa scatenante la grave patologia. Gli esami infettivologici dei più frequenti patogeni causa di SJS sono risultati negativi. La nostra attenzione è stata rivolta ai farmaci naturali di origine cinese non in commercio in Italia. La madre, su nostro invito, ha consegnato i farmaci denominati "Pipa Zhike Keli" (composizione: foglia di nepolo, tubero di stemona, corteccia della radice del gelso bianco, *Platycodon*, mentolo, *Pericarpium papaveris*) e "Ganmaoling Keli" (*radix Ilicis aspreliae*, *Bidens pilosa*, *flos chrisanthemi indicis*). Un'ulteriore ricerca bibliografica sulla determinazione degli alcaloidi in *Pericarpium papaveris* ha evidenziato la presenza di tracce di codeina, morfina e papaverina. I farmaci sono usati in medicina cinese come antifebbrili e antinfiammatori.

Nella letteratura internazionale è presente un'altra segnalazione di tre casi di SJS, la cui causa è stata addebitata alla somministrazione di farmaci imprecisati di origine cinese. Inoltre diverse segnalazioni riportano il maggiore rischio di SJS nei pazienti di origine cinese o thailandese in seguito alla somministrazione di carbamazepina; la positività per HLA-B 1502 è fortemente correlata al rischio di sviluppare una reazione cutanea grave nella popolazione di etnia cinese ma non in quella caucasica.

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano in breve le ricerche e i casi contributivi che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 617. In "**Pediatria per l'Ospedale**" viene riportata la seconda parte del lavoro del *N Engl J Med* sulla morte improvvisa del lattante. In particolare, si discute di quelli che sono i possibili meccanismi fisiopatologici responsabili di questo drammatico evento (alcuni di questi relativamente nuovi e di sicuro interesse) e delle raccomandazioni fondamentali da fornire ai genitori per la prevenzione della SIDS. La rubrica "**Occhio all'evidenza**" questa volta si presenta in una veste nuova, con una presentazione in Power Point: gli steroidi per via orale sono efficaci negli episodi acuti di wheezing del bambino in età prescolare? Dalle evidenze controverse presenti in letteratura alla trasferibilità nella pratica secondo il parere dell'Autore della revisione, Daniele Radzik. I due "**Casi indimenticabili**" riprendono due argomenti trattati su questo numero: un caso di sindrome di Stevens-Johnson e un'epatite acuta da norovirus. Ritorna la rubrica "**Appunti di viaggio**", con la prima toccante lettera di uno specializzando dall'Angola.