

Due casi che “consonano” con altrettanti contributi presenti in questo numero della Rivista: “dal dire al fare”.

RABDOMIOLISI E MYCOPLASMA PNEUMONIAE: UNA INSOLITA ASSOCIAZIONE

Valentina Declich¹, Cristina Martini², Roberto Dall'Amico²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Trieste

²Divisione di Pediatria, Azienda Ospedaliera, Pordenone

Kate (nome di fantasia) è una bambina di 6 anni, di nazionalità americana, giunta alla nostra osservazione per sintomatologia esordita circa una settimana prima con febbre elevata, tosse catarrale con muco giallastro; nelle ultime 24 ore erano comparsi dolori muscolari alle gambe, motivo per cui viene portata in Pronto Soccorso. Per la febbre aveva assunto ibuprofene e paracetamolo, con necessità di somministrazioni meno frequenti negli ultimi giorni. In anamnesi personale risulta pregresso intervento per stenosi dell'arteria polmonare (dilatazione con palloncino) con follow-up cardiologico nella norma. Alla visita la piccola è in buone condizioni cliniche generali, lamenta mialgie agli arti inferiori e ai glutei, ma senza alcuna limitazione della motilità spontanea e con obiettività articolare nella norma. Auscultazione cardio-toracica nella norma.

In considerazione della lunga durata della febbre vengono effettuati esami ematici ma, valutando le richieste dei genitori, l'ora tarda e le condizioni generali non preoccupanti, la bimba viene mandata a casa con indicazione a rivalutare la situazione il giorno successivo con il risultato degli esami... questi mostrano infatti solo una lieve elevazione degli indici di flogosi (PCR 1,5 mg/dl, GB 4870/mmc, Hb 12,8, MCV 81 fl, PLT 288.000), ma inaspettatamente si rileva un'elevazione delle transaminasi (AST 578, ALT 163 U/l), associate a CPK eccezionalmente elevate (CPK 97.031 U/l, così elevate non le avevamo mai viste!!!), mentre gli enzimi cardiaci risultano nei range della normalità; funzionalità renale nella norma (creatinina 0,6 mg/dl, azotemia 13 mg/dl); all'esame urine mioglobiuria (stick positivo per sangue +, al MO assenza di GR). La piccola viene quindi ricoverata. Con grande soddisfazione, la ricerca su PubMed fornisce subito la chiave di lettura della situazione... “Rhabdomyolysis associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae*: a case report” (Berger RO. *Pediatrics*, 1999), che descrive la possibilità di rhabdomyolisi massiva in corso di infezione da *Mycoplasma pneumoniae*, dato che accordava perfettamente con la sintomatologia febbrile e respiratoria della bambina con la stratosferica elevazione delle CPK. Dopo aver effettuato il tampone nasofaringeo viene avviata terapia con claritromicina per os, con rapido miglioramento del quadro clinico, sfebbramento a 36 ore e risoluzione delle mialgie. Successivamente la positività della ricerca di

Mycoplasma pneumoniae (in PCR su tampone nasofaringeo) e della sierologia specifica ci confermeranno la diagnosi. Venivano inoltre esclusi altri agenti infettivi potenzialmente responsabili di rhabdomyolisi: negativo il tampone nasale per *Chlamydia* e virus respiratori; sierologia per EBV e CMV di infezione pregressa, coxsackievirus ed enterovirus negativi. Al follow-up successivo la bimba stava bene e le CPK si erano progressivamente normalizzate.

La **rhabdomyolisi acuta** è una sindrome rara e potenzialmente pericolosa, conseguente alla necrosi delle fibre muscolari scheletriche con rilascio del contenuto intracellulare nel circolo.

Le cause più comuni risultano essere: abuso di sostanze (droghe, alcol) o di farmaci (i più noti antipsicotici, statine, SSRI, litio, colchicina, zidovudina); danno muscolare (trauma/compressione muscolare con prolungata immobilizzazione); infezioni (miosite virale); descritti anche convulsioni, iperpiressia, esercizio fisico eccessivo, alterazioni elettrolitiche (ipofosfemia, iper/iponatriemia, ipokaliemia), chetoacidosi diabetica; miopatie (distrofie, forme mitocondriali, polimiosite).

Tra gli agenti infettivi implicati, più comuni sono i virus (influenza, coxsackie ed enterovirus, EBV, HIV, VZV e CMV), più rari i batteri (legionella, pneumococco, *Chlamydia psittaci*, *Clostridium perfringens*, salmonella). In letteratura, infine, sono descritti case report di rhabdomyolisi massiva in corso di infezione da *Mycoplasma pneumoniae*.

Descritta anche la correlazione tra rhabdomyolisi e uso di antipiretici (ibuprofene e paracetamolo), solo se sovradosati o in associazione con altri farmaci; è pertanto poco probabile che nel caso di Kate il loro utilizzo a dosaggio adeguato abbia contribuito al danno muscolare.

Sono inoltre descritte forme di rhabdomyolisi ricorrenti o con familiarità che possono essere sostenute da un difetto genetico.

La mioglobiuria è la conseguenza più significativa in quanto può condurre a insufficienza renale acuta (IRA), presente in una consistente porzione di pazienti (15-46%). Il picco di CPK è predittivo dello sviluppo di IRA, essendoci una correlazione lineare tra livello di CPK e creatinina.

L'**infezione da *Mycoplasma pneumoniae*** può essere responsabile di un'ampia varietà di complicanze extrapulmonari: ematologiche (trombocitopenia, splenomegalia, anemia emolitica, CID), dermatologiche (sindrome di Stevens-Johnson), gastrointestinali (vomito, diarrea, pancreatite), cardiache (pericardite, miocardite, versamento), nervose (meningite, mielite trasversa, poliradicolopatia, atassia cerebellare, sordità neurosensoriale); oltre a queste infine, come ci ha insegnato questo caso, è descritta anche la rhabdomyolisi.

UNA MALATTIA, MILLE SENSAZIONI: LA MIA ESPERIENZA CON LA FIBROSI CISTICA

Paola Fioretti, Angelo Cosimi

UO di Pediatria di Branca, Centro Regionale Umbro FC

Sono stata assunta da qualche mese come medico contrattista presso il Centro Regionale Umbro della Fibrosi Cistica (FC).

Conoscere la FC “direttamente sul campo” è tutta un'altra cosa... È un intreccio di sensazioni, dubbi ed emozioni. Hai a che fare con germi dai nomi impronunciabili (e chi conosceva *Stenotrophomonas maltophilia* o *Burkholderia cepacia*??), che tenti di sconfiggere ma che non riesci totalmente a debellare, che devi provare a contenere se mai si possano contenere...

La lettura di un “torace” è la ricerca di ciò che “non c'è” piuttosto di quello che può esserci, nei meandri di ispessimenti

della trama bronchiale, di bronchiectasie, di chiazze di muco, di atelettasie e di strie fibrotiche... E poi la terapia: gli enzimi per assimilare, le vitamine per non deperire, gli antibiotici per prevenire e quelli per curare (che non bastano mai!); tutti i giorni la fisiochinesiterapia e l'aerosolterapia, un follow-up ogni 3 mesi (o più spesso), un ciclo di terapia endovena ogni 6, il ricovero se la tosse non passa, se c'è fame d'aria o senso di oppressione toracica...

Siamo una bella équipe: 3 medici (di cui 2 strutturati che seguono anche la Pediatria), 2 fisioterapisti, una caposala, una psicologa e un microbiologo dedicati e poi tutto il reparto della pediatria, nel quale il centro è contenuto, che ci dà un grande supporto.

Sì, perché la FC non è soltanto una malattia, è soprattutto un'emozione: il paziente cronico è una persona difficile e complessa che va curata in tutto, soprattutto nell'animo, sostenuta specialmente per i suoi timori e le sue debolezze.

Grazie allo screening neonatale, introdotto da diversi anni anche nella nostra Regione, la diagnosi di FC è molto più precoce: se il valore della tripsina immunoreattiva (IRT) risulta elevato su due campioni di sangue, si consiglia immediatamente il test del sudore mediante la stimolazione con pilocarpina.

Jacopo (nome di fantasia) è il nostro ultimo arrivato, diagnosticato per screening neonatale positivo e subito preso in carico dal nostro Centro. Ha 4 mesi ed è un bambino bellissimo: paffuto, biondo, occhi azzurri e un sorriso che fa impazzire; nessuno direbbe mai, vedendolo, che è eterozigote composto per la presenza delle mutazioni DeltaF 508, la più comune in FC, e la N1303K, la seconda mutazione più comune nella nostra Regione. Ancora non risultano germi nell'aspirato ipofaringeo, ha un torace "limpido", nessuna infezione respiratoria e un ottimo accrescimento, anche se è già in terapia con gli estratti enzimatici del pancreas perché pancreatico-insufficiente, con complessi di vitamine idroliposolubili e con un mucolitico in aerosol. Viene quotidianamente praticata la fisioterapia dai genitori.

Lo conosco, per la prima volta, quando viene ricoverato, presso il nostro Centro, per una perdita di sali, una complicanza frequente nei malati di FC. Con il caldo di questo luglio sono state numerose le disidratazioni nei lattanti, figurarsi in un paziente del genere... La mamma di Jacopo, forse ancora non totalmente cosciente della malattia e dell'accortezza necessaria soprattutto in estate, o forse rifiutandosi inconsciamente di pensare che il mare potesse essere per lui un pericolo, è partita in pieno luglio e, solo dopo diversi giorni, ha notato che il bimbo era irrequieto e disappetente.

Per forza... il potassio era 2,06 mEq/l e il sodio 120 mEq/l... In 15 giorni aveva perso 500 g di peso, alla visita appariva sofferente e irritabile, asciutto e notevolmente pallido. È stato immediatamente sottoposto a infusione di fisiologica e K-flebo, con rapido miglioramento delle condizioni generali. In 5 giorni è passato da 5,480 kg a 5,900 kg, attaccandosi al seno con voracità. Lo steatocrito è stata l'unica nota stonata alla dimissione: il valore del primo campione era 15% (se maggiore di 6 il risultato è positivo per bimbi con età inferiore a 12 mesi); il secondo campione era 12%, il terzo 35%, per cui sono stati aumentati gli estratti pancreatici. Vuol dire che nelle feci di Jacopo era presente una quantità di grassi troppo elevata; pertanto andava regolarizzato il loro assorbimento intestinale (la mamma anche in questo non ha compreso bene le istruzio-

ni e vedendo che il bimbo mangiava meno ha pensato di saltare "qualche" somministrazione degli estratti pancreatici).

È stato iniziato anche lo svezzamento con una prima pappa aggiunta di un pizzico di sale ed è stata consigliata un'integrazione di latte artificiale con 2 cucchiaini di crema di riso.

Alla fine si è cercato di capire se le nostre istruzioni non erano state chiare, ribadendo l'importanza degli estratti pancreatici, della buona idratazione e dell'integrazione salina, in modo che i genitori prendessero ulteriore coscienza delle tante problematiche della FC...

Problematiche innumerevoli sia per i pazienti che per noi stessi, che ogni giorno "scopriamo" qualcosa di più...

La FC è una malattia genetica autosomica recessiva, legata alla mutazione del gene, sul braccio lungo del cromosoma 7, che codifica per la proteina CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), che regola il flusso ionico transmembrana; ciò determina una difettosa secrezione di cloruri e un eccessivo assorbimento di sodio e acqua a livello degli epitelii delle ghiandole esocrine. Le secrezioni prodotte da queste ghiandole sono più dense e viscosi; pertanto a livello respiratorio l'alterata clearance mucociliare facilita le infezioni; a livello pancreatico i dotti escretori occlusi provocano malassorbimento per la riduzione degli enzimi digestivi nell'intestino; a livello biliare la bile più ispessita dà luogo a complicanze epatiche come la cirrosi, e così in molti altri distretti corporei.

La diagnosi prevede:

- *il dosaggio della IRT in epoca neonatale* (in alcune regioni italiane: IRT+DNA);
- *il test del sudore*, con il metodo di Gibson-Cooke (test quantitativo mediante ionoforesi pilocarpinica: la pilocarpina indotta da un flusso di corrente stimola la sudorazione sulla pelle; il sudore in quantità minima di 75 mg viene raccolto con carta bibula e analizzato per dosare il cloro; il valore del cloro è normale se minore di 40 mEq/l nell'adulto, di 30 nel bambino da 0 a 6 mesi, dubbio tra 40 e 60, patologico se maggiore di 60 mEq/l);
- *l'indagine genetica*, per la ricerca delle oltre 1500 mutazioni, può essere lunga e complessa per quelle rare.

Per valutare la sufficienza pancreatica si eseguono steatorrea, chimotripsina ed elastasi fecale.

Negli ultimi anni sono state individuate non solo forme tipiche o classiche a espressività completa con insufficienza pancreatica, ma anche forme atipiche o non classiche, cioè a espressività esclusiva di poliposi nasale o calcolosi in età pediatrica, con sufficienza pancreatica, scoperte casualmente per indagini di sterilità di coppia (per lo più maschile) oppure per quadri broncopulmonari resistenti a terapia in età adulta.

I pazienti con FC sono quindi bambini e adulti, talvolta insospettabili, quasi invisibili, soltanto col naso sempre ostruito o più ostruito del normale, con una tosse che non migliora, col desiderio di avere un figlio che non arriva mai, con problemi di digestione di difficile comprensione.

Pensare a una FC anche quando non c'è stato un ileo da meconio o un ritardo nell'emissione del meconio, uno pneumotorace o uno scarso accrescimento nonostante un appetito vorace, una deplezione salina o feci maleodoranti, abbondanti e untuose, come da manuale, non è poi così difficile...