

Due casi molto diversi, troppo diversi tra di loro per un commento comune. Altrettanto indimenticabili però e più ancora, si potrebbe dire, da non dimenticare. Nel caso del blocco atrio-ventricolare (BAV) da anticorpi "lupici" trasmessi dalla madre per aver ben presente come questa condizione vada sempre pensata anche a fronte di un riconoscimento tardivo del problema, lontano dall'età neonatale; nel caso della malattia emorragica del neonato per non abbassare la guardia su un problema "storico" ma sempre attuale della pediatria (e per rileggere attentamente i protocolli aggiornati, come riportati nell'articolo di De Marini in questo numero della rivista).

UN BLOCCO ATRIO-VENTRICOLARE

Isabella Giuseppin, Loredana Lepore, Alessandra Benettoni
IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

A. oggi è un bambino di 8 anni in buone condizioni generali.

Prima di giungere alla nostra osservazione c'era stato solo un ricovero in un ospedale periferico per bronchiolite, in cui veniva registrata una frequenza cardiaca normale.

A metà ottobre 2001, il pediatra di famiglia, durante la visita per un certificato per attività sportiva non agonistica, riscontrò una bradicardia (35 b/min) e un soffio eiettivo sul focolaio della mitrale; la PA era 90/60 mmHg.

Inviato al Burlo, la bradicardia è stata confermata (45 b/min), l'ECG ha evidenziato un blocco atrio-ventricolare (BAV) completo, e l'ecocardiografia è risultata negativa (non riscontro di malformazioni cardiache e funzione ventricolare normale).

All'Holter si documenta la presenza di un BAV persistente (FC minima 31 b/min; FC massima 95 b/min) in assenza di aritmie ventricolari. Visto in DH il piccolo presentava un modesto rash malare, con indici di flogosi ed emocromo negativi, TAS elevato (549), tampone faringeo negativo per streptococco, transglutaminasi negative, complemento (C3-C4) nella norma.

Alla valutazione degli anticorpi è emersa una positività per gli anticardiolipina 2.29 U/ml (3,47 dopo un mese, 27 dicembre 2001), per gli anti-DNA 119.21 UI/l (dubbi al controllo dopo 1 mese 33,93), anti-Ro elevati 80 UI/l; mentre ANA, ENA, anticorpi anti-tiroide risultarono negativi.

Alla radiografia telecuore l'ombra cardiaca risultò nella norma.

Al follow up dopo 1-2-6 mesi A. risultava sempre asintomatico, con modesto rash malare persistente e una bradicardia (50 b/min). All'ECG si rilevava ancora un BAV totale con frequenza di 45 b/min, con ecocardiografia negativa (ventricolo sx ampio con funzione di pompa normale, FE 75%, ventricolo dx e atri normali).

Al color-doppler si evidenziarono rigurgito mitralico e tricuspida-
le lieve; all'Holter sporadiche extrasistoli ventricolari da scappamento, durante il sonno.

Persistente appariva la positività degli anti-DNA (709,46 UI/l). La madre di A. al momento della diagnosi del figlio era oligosintomatica, riferiva un dubbio fenomeno di Raynaud.

Gli accertamenti eseguiti sul versante immunologico evidenziarono anche in lei gli anti-cardiolipina elevati, 2,27 (con coagulazione nella norma), e anti-Ro elevati, restanti anticorpi negativi (ANA, anti-DNA, ENA, LAC, p-ANCA e c-ANCA negativi).

Questo caso è indimenticabile perché si tratta di un blocco atrio-ventricolare in età pediatrica, a espressione tardiva, non associato alla cardio-chirurgia correttiva o all'uso di farmaci o a infarto del miocardio, come avviene nell'adulto.

Esiste una vasta letteratura sul blocco atrio-ventricolare totale in età pediatrica, associato alla presenza nella madre e nel figlio di anticorpi rivolti contro antigeni nucleari estraibili, i cosiddetti ENA, chiamati anche anti-Ro e anti-La. In presenza di blocco atrio-ventricolare totale e di questi anticorpi contro le ribo- o nucleoproteine, si parla di *lupus neonatale*, che non ha nulla a che vedere con il lupus eritematoso sistemico.

I bimbi affetti da lupus neonatale possono avere anche delle manifestazioni transitorie cutanee (rash alla 6° settimana di vita), ema-

tologiche (anemia, piastrinopenia, neutropenia), colestatiche, polmonari, che regrediscono spontaneamente entro i primi 6 mesi di vita, contemporaneamente alla clearance degli anticorpi materni dal circolo neonatale. Le turbe di conduzione cardiaca (tipo il BAV totale) sono, invece, irreversibili. L'incidenza del BAV congenito è di 1:11.000 gravidanze.

Il rischio di avere un secondo figlio affetto da BAV è del 15%.

Il BAV congenito sembra dovuto al passaggio transplacentare dall'11° settimana di età gestazionale di autoanticorpi di classe IgG particolarmente aggressivi, gli anti-Ro 52b, da madri affette da LES, da Sjögren o asintomatiche (il 50% dei casi!) al momento della diagnosi di BAV.

Solo 1-5% delle madri anti-Ro+ hanno figli con BAV, questo perché devono possedere proprio un sottotipo di anti-Ro particolarmente aggressivo (52b kD).

Dalla letteratura in follow up lunghi (5-10 anni), il 50% delle madri asintomatiche, al momento della diagnosi di BAV nel figlio, svilupperà una malattia connettivale autoimmune, come potrebbe capitare alla madre di A.

Dal riesame della letteratura emergono molte domande a cui è difficile dare una risposta: perché il rischio di ricorrenza nelle gravidanze successive è solo del 15%? Perché i gemelli monocoriali spesso sono discordanti? Perché solo il cuore fetale è suscettibile all'insulto, mentre il cuore materno non è colpito? Come fa il target intracellulare ad essere accessibile agli Ab? Questi anti-Ro sono realmente patogenetici o sono un epifenomeno?

Miranda-Carus ha cercato di dare una risposta a tutti questi perché con un esperimento su cellule cardiache fetali tratte da aborti alla 16°-24° settimana di età gestazionale, messe in coltura e in cui è stata indotta l'apoptosi artificialmente.

Il meccanismo patogenetico che ne emerge sembra legato all'apoptosi delle cellule cardiache fetali, fisiologico processo di rimodellamento del tessuto cardiaco fetale, che induce una traslocazione sulla superficie del cardiomiocita delle proteine nucleari, e perciò anche gli antigeni Ro e La, che vengono riconosciuti dagli anti-Ro e anti-La materni passati nel circolo fetale. Il complesso antigene-anticorpo viene successivamente fagocitato dai macrofagi tissutali, che normalmente intervengono nell'eliminazione dei corpi apoptotici, così si instaura una reazione a catena che porta all'attivazione del complemento e da ultimo alla produzione di citochine infiammatorie (TNF alfa), alla miocardite e all'esito cicatriziale.

A sostegno della tesi di un ruolo patogenetico degli anticorpi materni ci sono numerosi studi in cui si è visto che l'inoculazione in topi femmina di anti-Ro-La inibisce la ripolarizzazione del tessuto cardiaco fetale, e può indurre un BAV nel nuovo nato.

Dal punto di vista clinico il blocco atrio-ventricolare totale è una patologia grave, irreversibile; a nulla sono serviti i numerosi tentativi di somministrazione intrauterina, nei casi in cui la diagnosi di BAV è stata prenatale, di desametasone o di simpaticomimetici. Per quanto riguarda la terapia post-natale l'unico trattamento del BAV è il pacemaker, che si impianta nei soggetti sintomatici (con limitazioni alle normali attività quotidiane, affaticabilità, sincopi o presincopi, QT lungo, frequenza ventricolare <55 b/min).

Fattori prognostici negativi sono l'idrope fetale, la bassa frequenza cardiaca fetale e neonatale, il basso peso alla nascita, il sesso maschile.

La prognosi e la mortalità sembrano peggiori quando la diagnosi è precoce, intrauterina, con elevata mortalità nei primi 12 mesi di vita (rischio di mortalità rispettivamente 50% e 20%).

Perché il blocco atrio-ventricolare si manifesta così tardivamente in alcuni casi, come in A., resta da chiarire; comunque, i ragazzi la cui diagnosi è più tardiva, spesso associata alla mancanza o alla presenza di anti-Ro a titolo basso hanno prognosi migliore. Si possono fare solo ipotesi in merito al perché la diagnosi sia tardiva come in A., alcuni autori parlano di meccanismi patogenetici diversi. Nei casi fetali o neonatali sono implicate l'apoptosi e la flogosi, nei casi a diagnosi più tardiva sembra che gli anti-Ro sensibilizzino le cellule cardiache fetali, ma che l'espressione sia più tardiva per un'interferenza con i canali del calcio, che crea un'interruzione nella conduzione del segnale transmembrana.

Da tutto ciò emerge che le bradicardie, spia di possibili BAV totali, devono essere cercate con ecocardiogrammi bimensili a partire dalla 16° settimana di età gestazionale in tutte le donne affette o meno da malattie connettivali autoimmuni. In aggiunta le madri di tali bimbi devono essere seguite con follow up lunghi per il rischio molto alto di insorgenza tardiva, anche dopo 10 anni, di malattia connettivale autoimmune, e per il rischio, minore, di ricorrenza del BAV nelle gravidanze successive.

Non dimentichiamo però che esistono bambini come A. con BAV a insorgenza tardiva, che hanno una prognosi migliore.

Bibliografia

1. Miranda-Carus ME, Boutjdir M, Buyon JP. Accessibility of SSA/Ro and SSB/La antigens to maternal autoantibodies in apoptotic human fetal cardiac myocytes. *J Immunol* 1998.
2. Miranda-Carus ME, Askanase AD, Clancy RM. AntiRo/SSA e anti-La/SSB autoantibodies bind the surface of cardiocytes and promote secretion of TNF α by macrophage. *J Immunol* 2000;165:5345-51.
3. Neiman AR, Lee LA, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr* 2000 Nov;137:674-80.
4. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune associated congenital heart block: demographics mortality, morbidity, and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658-66.
5. Eronen M, Siren MK, Julkunen H. Short and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000 July;106:86-91.
6. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult live: a prospective study (102 pz). *Circulation* 1995;92:442-9.
7. Eronen M. Long term outcome of children with complete heart block diagnosed after the newborn period. *Pediatric Cardiol* 2001 Mar; 22:133-7.

MIO FIGLIO HA PROBLEMA, DOCTORE, C'È PROBLEMA

Marco Voltolini

Dunque, ore 18.30 del 1° venerdì del marzo 2000. Esce un bambino dal mio studio e, mentre attendo il successivo della lista degli appuntamenti, sento un "Mio figlio ha problema, doctore, c'è problema".

E vedo entrare dalla porta un signore nero, con aspetto molto agitato, alto e possente e con occhi spiritati, in braccio un piccolo coso nero, tutto infagottato, e dietro di lui la moglie, un trumeau d'ebano, pareva, un donnone che entra preceduto da due tette esagerate nel golfino, che per vederle tutte dovevi aprire gli occhi com-

pletamente, sennò non ci stavano, e dicevi povero bottone, come fai a stare ancora lì...

Vabbè, noto subito che, mentre il papà è molto agitato, la donna pare quasi indifferente. Adagiato il piccolo sul lettino, mentre mi sforzo di pensare che lei sia così perché ancora scossa dal parto, assisto alla svestizione. È chiaro che è lui a dirigere il tutto, a decidere e ad avere in mano la situazione: "C'è problema, c'è problema!" Cavolo, e che problema!!!

Il bimbo è lì, tutto nudo. Ma non è nero! Vedo chiaramente che è cosparso, su tutto il corpo, di ematomi, di ecchimosi, di petecchie recenti. Ha la pelle rossa e nera, è più milanista di me, perbacco... E subito penso al "bambino battuto", penso "ma cosa gli hanno fatto, Dio mio, povero bimbo, ma guarda te!"

Con calma ("calma" per dire...) lo esamino bene, lo guardo tutto, e intanto interrogo il padre (la mamma aveva gli occhi più nel sonno che nel mio studio) e mi accorgo presto (mentre sento che lui mi ripete ancora: "c'è problema, doctore, c'è problema!")... che queste macchie, queste emorragie, questi ematomi sono presenti anche in sedi dove non può essere stato battuto, che so, sul palato, sulle guance interne, la faccia mediale delle cosce, e hanno caratteristiche che non paiono sicuramente ascrivibili a percosse, sono strane e irregolari... Giustamente preoccupato, interrogo il padre. In breve, lui mi dice che M. ha solo 5 giorni, l'ha trovato così al ritorno dal lavoro, dopo la 1° notte trascorsa a casa, appena dimesso, e che stava andando tutto bene, quando sono iniziate queste emorragie, e ora, come va ripetendo, "c'è problema". Qualche veloce indagine anamnestica la faccio subito, chiedo se è successo qualcosa, se l'han sentito piangere, se è caduto, se qualcuno l'ha mosso in modo maldestro, e così via. "No no no, doctore, lui no piange". Mi sembra sincero. Afferro il cellulare e chiamo la neonatologia; mi risponde la Federica; le espongo il problema, i miei sospetti, motivandoli, ma anche i miei dubbi, motivandoli.

Il padre capisce - o non capisce - la mia impotenza, non siamo in un tendone sperduto in Africa, dove il medico fa di tutto (o tenta), perché non c'è altro. Così lo porta in ospedale.

Dopo mezz'ora mi telefona la Federica e mi dice che M. è in terapia intensiva con la vita appesa a un filo, e vuole sapere "ma com'è stato, ma com'è successo...".

Il mattino seguente, sabato, vado in neonatologia per saperne di più. Federica mi mostra il bimbo da vicino, è in una incubatrice, con tanti fili che sembra un computer, e mi dice che ora, dopo due trasfusioni, sta meglio, ma che all'ingresso le sue condizioni erano davvero disperate, un emocromo e una coagulazione disastrosa: 4,8 di emoglobina, 1.300.000 emazie, PT 0%, PTT 239, ma secondo lei «ce la farà».

Commento con lei - sollevato - che la fortuna di M. è proprio di essere nero, perché solo queste etnie sono geneticamente (e disperatamente) attaccate alla vita fino all'ultimo, abituate come sono ad adattarsi alle situazioni più estreme.

Alla dimissione la diagnosi è stata di "malattia emorragica del neonato", una patologia che noi tutti ricordiamo nei nostri studi universitari, e che può forse anche essere ipotizzata agevolmente, non so, ma che aveva assunto contorni decisamente drammatici nonostante la vitamina K fosse stata somministrata im a Marshall di routine come a tutti i neonati, come attestato nella cartella del Nido. Ora, data la precocità delle dimissioni dei neonati, dobbiamo sapere che cosa potrebbe verificarsi: noi siamo lì, speriamo a occhi aperti e col cervello pronto, auguriamocelo.

