

Coordinamento scientifico: Irene Bruno, Jenny Bua, Federico Marchetti, Daniele Radzik, Gianluca Tornese

Queste pagine rappresentano la finestra su "Medico e Bambino" cartaceo dei contributi originali delle pagine elettroniche. I testi in estenso sono pubblicati on line.

UNA MIELITE DI ORIGINE INCERTA

G. Barbato, G. Monti, L. Leoni, M. Marchesi, E. Pavlidis, G. Cantalupo, F. Pisani, N. Carano

Dipartimento Materno Infantile, Unità Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Indirizzo per corrispondenza: giuliabarbato@libero.it

A MYELITIS OF UNCERTAIN ORIGIN

Key words Transverse myelitis, Paresthesia, Weakness, Spinal cord MRI

Summary Transverse myelitis is a neurologic syndrome caused by acute or subacute inflammation of the spinal cord. Since its incidence is about 0.5/100,000 children/year, transverse myelitis is included in the group of rare diseases. The pathogenesis of the disease includes an abnormal activation of the immune system of the spinal cord, which leads to axonal demyelination. Transverse myelitis occurs especially after infections or vaccines; it is often due to autoimmune diseases; rarely, it is a paraneoplastic syndrome. When a direct cause cannot be found, it is called idiopathic. The clinic includes limb and leg weakness, sensory disturbance, bowel and bladder dysfunction, back and radicular pain. The prognosis is extremely variable: about one third of the patients recovers without consequences, one third has some disability left, one third gets an important rate of disability without recovery. We report a case of a 13-year-old girl affected by transverse myelitis who rapidly developed leg paresthesia and weakness, difficulty in deambulation, sensor and sphincter deficits. Since all the tests made during the hospitalization to find a possible cause were negative, no pathogenetic association could be done.

Caso clinico - M., femmina, 13 anni, giunge alla nostra attenzione per comparsa da alcune ore di parestesie agli arti inferiori, con difficoltà alla deambulazione e al mantenimento della stazione eretta. Da alcuni giorni la ragazza presentava crampi muscolari agli arti inferiori, specialmente notturni, astenia e lombalgia dal giorno precedente il ricovero. Non risultano episodi infettivi recenti né malattie autoimmuni note; l'unico dato emerso era l'effettuazione dell'ultima dose di vaccino anti-papillomavirus, tre mesi prima del ricovero. All'ingresso in reparto la ragazza era apiretica, vigile, orientata e collaborante.

L'esame neurologico evidenziava ipostenia del cingolo pelvico e degli arti inferiori a livello prossimale con prevalenza a dx; ipotonìa sfumata agli arti inferiori; ROT ipo-ecocabili agli arti inferiori; Babinski in flessione bilateralmente; ipoestesia tattile a livello della superficie anteriore della gamba sx; ipopallesesia e ridotto senso di posizione a livello distale agli arti inferiori. Alla deambulazione presenza di dismetria bilaterale degli arti inferiori; stazione eretta su base allargata; prova di Romberg positiva; marcia con base d'appoggio allargata, talloneggiante e con note anserine.

La storia clinica e l'obiettività neurologica all'ingresso ponevano in diagnosi differenziale:

- un disturbo a carico del sistema nervoso periferico tipo polineuropatia;

- un processo patologico a localizzazione midollare;
- una patologia demielinizzante.

La RMN encefalo e midollo ha evidenziato minuta area di alterato segnale midollare tra i cordoni laterale e posteriore all'altezza di D11, in assenza di *contrast-enhancement* e di rigonfiamento midollare. Negativa la rachicentesi (esame citochimico ed esame batterioscopico diretto nella norma; negativa la ricerca di bande oligoclonali: assenza di dissociazione albumino-citologica). Negativa la PCR per virus. Esami ematocimici e ricerca di autoanticorpi su siero negativi. EMG, potenziali evocati somatosensoriali e visivi nella norma.

Venivano quindi escluse: la sindrome di Guillain-Barré per l'assenza di dissociazione albumino-citologica ed elettromiografia nella norma; la sclerosi multipla per l'assenza di caratteristiche alterazioni della sostanza bianca alla RMN, e di bande oligoclonali nel liquor, potenziali evocati somatosensoriali e visivi, visita oculistica e campo visivo nella norma; lesioni strutturali; polineuropatie: potenziali evocati somatosensoriali e visivi ed EMG nella norma

Questi dati, unitamente all'andamento clinico della ragazza, orientavano verso la diagnosi di **mielite trasversa** (MT). Gli esami di laboratorio e culturali effettuati durante la degenza hanno permesso di escludere una mielite secondaria a processi infettivi o a malattie autoimmuni. Una possibile ipotesi poteva essere la correlazione con la vaccinazione anti-HPV, anche se tale associazione è stata sospettata in letteratura in un basso numero di casi.

È stata intrapresa terapia con metilprednisone ev ad alte dosi per 5 giorni con un progressivo miglioramento del quadro clinico. In ottava giornata di ricovero sono state iniziate sedute riabilitative di fisioterapia volte a migliorare l'equilibrio e a rinforzare la muscolatura scheletrica. È stata ripetuta una RMN midollare a 20 giorni, risultata invariata rispetto alla precedente. Si è provveduto a effettuare un nuovo ciclo terapeutico con metilprednisone ev associato al baclofene. Al momento della dimissione la ragazza mostrava un miglioramento della deambulazione (con base lievemente allargata, con tendenza ad andamento semifalcicante a dx), lieve ipertono dell'arto inferiore dx.

Discussione - La MT è una patologia infiammatoria del midollo spinale caratterizzata da una brusca comparsa di astenia progressiva e disturbi sensoriali agli arti inferiori. Con un'incidenza di 0,5/100.000 bambini/anno, la MT è definita malattia rara. L'incidenza vede in età pediatrica una distribuzione bimodale con un primo picco al di sotto dei 3 anni di età e un secondo picco tra i 5 e i 17 anni. La MT può verificarsi individualmente o nell'ambito di un'altra malattia. Sulla base dell'eziologia si riconoscono diverse forme, mentre la patogenesi, quasi inevitabilmente in tutte, si rifà, probabilisticamente, all'autoimmunità.

- *Infettive*: tra i virus più comunemente implicati sono gli enterovirus, soprattutto i coxsackie A e B. Il *Mycoplasma pneumoniae* è una causa rara di MT. Il *Campylobacter jejuni* sembra poter essere responsabile di danno midollare attraverso un meccanismo di mimetismo molecolare (formazione di anticorpi anti-gangliosidi).
- *Post-vacciniche*: ciò accadeva frequentemente con i precedenti vaccini antirabbia. In letteratura sono stati descritti, dal 1970 al 2009, 37 casi di MT presumibilmente associati a diversi vaccini (epatite B, MRP, difterite-tetano-poliomielite, influenza e tifo). Nel 73% dei casi la MT è insorta entro il 1° mese dalla vaccinazione.

- **Autoimmuni:** lupus eritematoso sistemico (LES); sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi; sindrome di Sjogren; connettivite mista. Il midollo spinale può essere frequentemente interessato in corso di sclerosi multipla.
- **Paraneoplastiche:** in letteratura sono stati riportati diversi casi di MT gravi collegate a un tumore maligno, anche se si tratta di una evenienza rara.
- **Idiopatiche:** si possono verificare a ogni età ma si riconosce una distribuzione bimodale con un primo picco tra i 10 e i 19 anni e un secondo picco tra i 30 e i 39 anni. L'incidenza varia da 1 a 4 casi/1 milione/anno. La MT idiopatica costituisce il 10-45% di tutti i casi di MT.

Nei primi stadi della malattia i sintomi principali sono rappresentati da lombalgia e parestesie agli arti inferiori. Questi ultimi si presentano flaccidi e deboli, e sono interessate soprattutto la sensibilità dolorifica, termica e tattile. In alcuni casi si può avere comparsa di rialzo febbrile. Si possono presentare an-

che deficit autonomici comprendenti disturbi sfinterici e della sfera sessuale.

Seguono in genere una fase di plateau e una in cui si assiste a una graduale risoluzione dei sintomi.

Il **trattamento** deve essere definito in base alla causa principale della malattia. In fase acuta la terapia che si è rivelata più efficace è la somministrazione di metilprednisone in bolo ev ad alte dosi. Quest'ultimo sembra essere in grado di ridurre i tempi di recupero motorio e di aumentare la proporzione di pazienti con recupero ottimale della deambulazione. Il trattamento a lungo termine è soprattutto sintomatico e riabilitativo.

La **prognosi** è variabile e dipende dalla risposta al trattamento, dalla malattia associata e dalla prevenzione delle recidive. La guarigione inizia di solito dopo 2-12 settimane dall'esordio dei sintomi. La ripresa completa, che si verifica solo in un terzo dei casi, può realizzarsi anche dopo anni e sono frequenti gli esiti permanenti. La progressione dei sintomi e la presenza di shock spinale sono predittivi di un outcome sfavorevole.

UN CASO DI EMOFILIA ACQUISITA

A. De Cunto¹, P. Pasquinelli², C. Biasioli³, V. Agostini³, M. Pocecco²
¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS "Burlo Garofolo", Università degli Studi di Trieste
²UO Pediatria, ³UO Medicina Trasfusionale, Ospedale "M. Bufalini", Cesena

Indirizzo per corrispondenza: angela.decunto@libero.it

A CASE OF ACQUIRED HAEMOPHILIA

Key words Partial thromboplastin time, Acquired haemophilia, Case report

Summary The case of a boy who presented with an isolated gross haematuria is reported. In the previous days he referred a muscular haematoma after a minimal trauma. Coagulation studies showed a prolonged activated partial thromboplastin time (90 sec), not corrected by incubating a sample of his blood with equal volumes of normal plasma (mixing study). A factor VIII level (FVIII) less than 1% was detected and a FVIII inhibitor of 2 Bethesda unit was dosed. Steroid treatment was started with prompt resolution of "acquired haemophilia".

Caso clinico - F., maschio, 13 anni, si presenta alla nostra attenzione per una ematuria macroscopica isolata, esordita il giorno precedente, a breve distanza da un modesto trauma sportivo che ha determinato la comparsa di un ematoma in sede pre-tibiale destra. Clinicamente presenta alcuni ematomi agli arti, non giustificati da un evidente trauma, oltre all'ematoma traumatico segnalato. La storia remota e familiare è negativa per coagulopatie. L'esame urine documenta la presenza di globuli rossi con morfologia post-glomerulare. Gli elettroliti sierici e urinari, la creatinina, l'emocromo e gli indici di flogosi sono tutti nella norma, così come l'ecografia dei reni e delle vie urinarie. Le prove di coagulazione mostrano un prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) fino a 3 volte la norma. Lo studio di mixing con plasma di soggetto sano non corregge tale anomalia, ponendo il sospetto di un difetto di un fattore della coagulazione legato a un ini-

bitore acquisito. Il fattore VIII risulta molto diminuito (residuo funzionale dell'1%) e viene effettuato il dosaggio dell'anticorpo inibente il FVIII, che risulta essere presente con un livello di 2 unità di Bethesda. Viene posta quindi diagnosi di *emofilia acquisita* e viene avviato trattamento steroideo, inizialmente ev alla dose di 2 mg/kg, quindi per os. Durante il ricovero il ragazzo presenta una colica renale monolaterale, con evidenza all'ecografia ripetuta in acuzie di idronefrosi omolaterale, in assenza di segni di litiasi. L'episodio si risolve dopo l'emissione di coagulo ematico. L'assenza di anemizzazione e la risoluzione spontanea dell'ematuria dopo l'avvio dello steroide hanno evitato un trattamento anti-emorragico specifico. Dopo dieci giorni di terapia, in rapporto alla normalizzazione dei livelli di FVIII, abbiamo iniziato a scalare lo steroide, fino a sospensione definitiva nell'arco di un mese. Non si sono verificate ricadute cliniche e il dosaggio del FVIII si è confermato nella norma. Al fine di escludere altre malattie autoimmuni associate sono stati dosati i principali autoanticorpi, risultati tutti negativi.

Cosa insegna il caso

- Anche un'ematuria macroscopica isolata post-glomerulare, specie se associata a ematomi, deve far pensare a un difetto della coagulazione.
- Un difetto dei fattori della coagulazione non è sempre necessariamente congenito e quindi va pensato anche in assenza di storia personale e/o familiare suggestiva di coagulopatia.
- Si tratta di forme eccezionalmente rare, prevalentemente dell'adulto. In età pediatrica le forme primitive e autorisolvute sono più frequenti. Le forme secondarie (patologia autoimmune, disordini linfoproliferativi) sono più rare ma devono essere ricercate. Il nostro caso è stato trattato (con steroidi) come legato a una distruzione (autoimmune) del fattore VIII, e la coagulopatia è guarita.
- Il difetto, se particolarmente espresso sul piano clinico, richiede necessariamente un trattamento antiemorragico specifico, sempre con fattore VII ricombinante o complesso protrombinico attivato e mai con concentrati di fattore VIII.
- È imperativo un trattamento steroideo fino a esaurimento del processo autoimmune. L'associazione con un secondo immunosoppressore, in età pediatrica può essere rimandata a un secondo momento per la tendenza all'autorisoluzione della malattia (80% dei casi).

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano la sintesi di alcuni dei contributi che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicobambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 345. Il numero di questo mese riporta 5 casi (**contributivi e indimenticabili**). Le due rubriche si distinguono per il modo in cui sono raccontate le storie di singoli pazienti, ma hanno come caratteristica comune la particolarità del caso, gli insegnamenti che a volte si possono ricavare per arrivare a una corretta diagnosi e terapia. Magari commettendo alcuni errori di ritardo nella diagnosi, di interpretazione dei sintomi, di relazione "indimenticabile" con i pazienti e le loro famiglie. Nello specifico si fa riferimento a casi di: mielite trasversa, di emofilia acquisita (esiste anche quella), di ipertensione endocranica idiopatica, di malformazione di Arnold Chiari, di uno stridore dovuto a un arco aortico. Esiste una medicina narrativa che cerca il connubio (a volte difficile) con la ricerca delle prove e la definizione della corretta stesura di linee guida. Conoscete a riguardo il metodo AGREE? Se ne parla in **Occhio all'evidenza**.