

*La rarità ostacola: nei casi in cui il cerchio non quadra e ci sono dei sintomi sospetti, la patologia rara va considerata e ricercata con cura (vedi articolo a pag. 230).*

### UNA MILZA ENORME...

Mario Furbetta, Clinica Pediatrica,  
Policlinico di Monteluce, Perugia

Stefanie Rempp, Pediatra di famiglia, Umbertide, Perugia

Giulia Paloni, Università degli Studi di Perugia

M. è una bambina nata e sempre vissuta in Italia centrale, con genitori originari del Marocco, cugini di 1° grado tra di loro.

La storia di M. inizia all'età di un anno circa, quando viene ricoverata per anemia grave (Hb 5,1 g/dl), associata a epatosplenomegalia. Sottoposta a trasfusione con emazie concentrate, viene inviata presso il reparto di Oncoematologia del nostro ospedale per approfondimenti diagnostici. Dagli esami eseguiti risulta anemia persistente (Hb 7 g/dl), associata a reticolocitosi, diminuzione dell'aptoglobina e aumento della LDH. Il test di Coombs e il test di Ham risultano negativi; l'elettroforesi Hb e il dosaggio di G6PD e PK normali. Allo striscio di sangue periferico vengono evidenziati granulociti, schistociti e frammenti eritrocitari. L'aspirato midollare mostra un'aumentata cellularità con iperplasia della serie eritroide non associata ad altri reperti patologici. Viene quindi posta diagnosi di anemia emolitica associata a ipersplenismo, senza però riuscire a evidenziarne le cause eziopatogenetiche.

Dopo numerosi ricoveri, altrettanto numerose emotrasfusioni e continue ulteriori ricerche, dagli esami sierologici risulta una netta positività del titolo anticorpale per *Leishmania* (1:320).

Trovato un agente compatibile a causare il quadro clinico della piccola M., quest'ultima viene trasferita presso il reparto di Pediatria generale.

All'ingresso le condizioni generali di M. sono discrete. L'esame obiettivo evidenzia: addome notevolmente globoso, polo splenico inferiore palpabile a più di 3 cm sotto l'ombelicale traversa di consistenza aumentata, margine epatico palpabile a 3 cm dall'arco costale e linfoadenomegalia inguinale bilaterale. Dagli esami ematici risulta una pancitopenia.

Senza ulteriori riflessioni (*sic!*) la bambina viene sottoposta a terapia con amfotericina (*Ambisome*) 3 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi, seguita da un'ultima somministrazione a distanza di 5 giorni secondo protocollo.

Nei successivi controlli i valori ematologici risultano in aumento, apparentemente a conferma dell'ipotesi diagnostica formulata, mentre persiste l'epatosplenomegalia (che, stando alla letteratura, può richiedere anche un anno per risolversi). La bambina quindi viene dimessa con diagnosi di leishmaniosi viscerale e si decide di seguirla ambulatorialmente.

Dopo 3 mesi circa, torna alla nostra osservazione per una nuova grave anemizzazione (Hb 6,7 g/dl), associata a piastrinopenia (PLT 50.000/mmc).

La bambina appare pallida e dimagrita con persistente splenomegalia; la sierologia per *Leishmania* risulta ancora positiva. Consultiamo gli esperti di malattie infettive del nostro ospedale, ma anche di importanti centri pediatrici di altre città italiane, e tutti concordano sull'ipotesi di una recidiva (anche se nessuno ricorda un caso analogo!). La piccola viene trattata nuovamente con un ciclo di amfotericina (*sic!*) per 10 giorni e due ulteriori somministrazioni al 22° e al 23° giorno; viene dimessa con diagnosi di leishmaniosi viscerale recidiva.

Questa volta però la ripresa dei valori ematici è molto scarsa. A distanza di ulteriori 4 mesi, durante i quali la bambina ci viene a tro-

vare "saltuariamente" (senza rispettare i controlli programmati), torna al ricovero per una enterite da *Giardia*. M. ora presenta un addome enorme che contiene una milza altrettanto enorme con margine splenico palpabile in fossa iliaca sinistra, appena sopra il pube. Viene eseguita una RM dell'addome superiore che rivela una marcata splenomegalia con compressione del retrostante parenchima renale, depiazzamento della matassa intestinale e della coda del pancreas.

Vengono inviati inoltre campioni di sangue, siero e del primo aspirato midollare al Servizio di Malattie Infettive dell'Ospedale dei Bambini di Palermo, dove non si evidenziano parassiti a livello midollare; la PCR per *Leishmania* risulta negativa così come la sierologia.

A questo punto è ovvio e doveroso riconsiderare (finalmente) le possibili cause eziopatogenetiche di una così massiva splenomegalia nell'infanzia.

Escluse le emoglobinopatie (per lo meno quelle più frequenti), non avendo segni di una infezione sistemica, di malattie immunologiche o di disordini linfoproliferativi sistemici, cosa fare? Qualcuno (con molto interesse per la ricerca, ma forse un po' meno considerazione per la bambina) proponeva una biopsia splenica (fortunatamente negata da chi avrebbe dovuto eseguirla per il rischio di provocare una emorragia massiva). Qualcun altro ventilava l'ipotesi della splenectomia. Restava comunque l'intuizione di un pediatra, che già da tempo non era convinto di questa leishmaniosi viscerale, che "scommetteva" su una patologia da accumulo. Perciò viene inviato un campione di sangue periferico all'Ospedale di Ancona per il dosaggio della sfigomielinasi e della beta-glucocerebrosidasi: la bambina risulta affetta dalla malattia di Gaucher di tipo 1 (lo studio della mutazione ha evidenziato una omozigosi per la L444P).

La bambina ha iniziato immediatamente la terapia sostitutiva con l'enzima ricombinante imiglucerasi (*Cerezyme*) alla dose di 60 U/kg ogni due settimane, con graduale miglioramento delle condizioni cliniche generali. Ai successivi controlli, eseguiti a cadenza quindicinale in concomitanza con l'infusione dell'enzima, si è assistito a una lenta e costante risalita, fino alla normalizzazione dei valori ematologici (Hb 12 g/dl, GB 8200 e PLT 305.000/mmc), mentre la splenomegalia si è ridotta gradualmente, anche se non completamente (l'ultima risonanza magnetica eseguita il 28/11/06 mostra una netta riduzione del volume della milza, evidenziando un diametro longitudinale di 12 cm).

La prognosi per i pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1, che ricevono trattamento sostitutivo, è buona. I pazienti e le loro famiglie hanno bisogno di essere ben istruiti circa le manifestazioni e le potenziali complicazioni della malattia, ma soprattutto devono ricevere una consulenza riguardo al rischio genetico. Nel nostro caso è stato eseguito lo studio della mutazione del gene dell'enzima sui leucociti di sangue periferico, sia per la bambina, che è risultata omozigote per la mutazione L444P, che per i fratelli e i genitori, tutti eterozigoti per la stessa mutazione.

Resta ancora da spiegare come mai la piccola abbia avuto per un così lungo periodo di tempo una sierologia fortemente positiva per *Leishmania*. Si trattava di una reazione crociata? Possibile, ma poco probabile; infatti le reazioni crociate sono frequenti nelle patologie autoimmunitarie o nelle risposte ad alcuni agenti infettivi, ma non nelle patologie da accumulo. Casualità volle che poco dopo il primo ricovero di M. abbiamo assistito a un "reale" caso di leishmaniosi viscerale (peraltro molto rara in Umbria). Si trattava di un bambino con pancitopenia e splenomegalia, asso-

ciati a febbre ma questa volta il parassita era stato evidenziato a livello midollare e di fatto il bambino ha risposto brillantemente alla terapia.

Ma, domanda più inquietante, come mai noi medici non abbiamo messo in dubbio per così tanto tempo l'ipotesi della leishmaniosi viscerale, nonostante il parassita non fosse stato evidenziato a livello dell'aspirato midollare, e la bambina di fatto non rispondeva

alla terapia (anche se inizialmente ci aveva illusi)? Oltretutto c'era un dato che ci avrebbe dovuto insospettire, e cioè la consanguineità dei genitori. Sicuramente sia la leishmaniosi viscerale che la malattia di Gaucher non sono patologie da tutti i giorni, ma forse dobbiamo incominciare ad ampliare le nostre conoscenze verso patologie fino ad oggi abbastanza rare e poco conosciute nel nostro Paese.

## QUEGLI SPILLI ALLE MANI E AI PIEDI

*Elisabetta Mazzucchi, Pediatra di famiglia, Milano*

S. è attualmente un ragazzo di 15 anni, che conosco da quando è nato. Nonno materno deceduto a 69 anni per insufficienza renale terminale (diagnosi bioptica: glomerulosclerosi focale); nonno paterno deceduto a 71 anni per emorragia cerebrale; 2 fratelli di 13 e 6 anni sani. Dall'età di tre anni, lamenta forti dolori alle mani e ai piedi in corso di febbre. Non è spesso malato e cresce bene.

Ma quanti dolori! Il bambino li descrive come spilli alle mani e ai piedi già dall'età di tre anni.

I genitori lo tranquillizzano e pongono a me la questione sempre come qualcosa di normale anche perché la zia materna, che spesso accudisce S. quando è ammalato, aveva lo stesso tipo di dolore da piccola quando aveva la febbre.

S. cresce, e questi dolori cominciano a comparire anche quando fa caldo e soprattutto con l'attività sportiva, tanto che il ragazzo rinuncia agli sport di corsa, però continua a fare camminate in montagna e ad arrampicarsi insieme alla famiglia e agli istruttori.

All'età di 9 anni è lui a chiedermi che venga fatto qualcosa per questi dolori; dice che ormai sono insopportabili. In quel periodo gli nasce un fratellino, e di questo evento sembra molto contento.

I soliti esami sono negativi. Però a 10 anni, l'estate tra la 4° e la 5° elementare insorgono due fatti: rimane attaccato alla parete di roccia piangendo e chiedendo che qualcuno vada a prenderlo perché, se muove le mani, gli spilli sono fortissimi; non riesce a scendere da un albero perché mani e piedi sono terribilmente dolenti. Cosa posso fare? Non credo che si possa "inventare" tutto!

Che cosa pensate?

La risposta mi viene da pediatria on line, e questo è il secondo motivo per cui considero importante questo caso. A una collega che chiedeva quali esami fare per un ragazzino con dolori musco-

lari un pediatra di Roma rispondeva di testare l'enzima alfa-galattosidasi che, se carente, faceva depositare a livello del microcircolo un glicosfingolipide scatenando acroparestesie terribili.

L'enzima finalmente era stato sintetizzato e quindi c'era la cura. Mi si è aperto un orizzonte, come si chiama questa malattia?

È la *malattia di Fabry*.

Chiedo all'ambulatorio di malattie metaboliche di farmi il dosaggio che mi ha confermato il sospetto.

La malattia di Fabry è una malattia genetica legata al cromosoma X (la mamma e la zia sono portatrici - vi ricordate i dolori della zia?), causata dalla ridotta o assente sintesi dell'enzima lisosomiale suddetto che esordisce nell'infanzia o adolescenza dando episodi ricorrenti di dolore urente alle estremità.

Questi dolori, che possono durare da qualche minuto a più giorni, iniziano al palmo delle mani e ai piedi (acroparestesie) e si irradiano alle estremità prossimali e a tutto il corpo. Spesso sono accompagnati da rialzi febbrili. Talvolta si manifestano come dolori addominali che simulano coliche e attacchi di appendicite. Le crisi dolorose si possono associare a forti emozioni o all'attività fisica. Con l'adolescenza compaiono anche angectasie e segni renali.

Il danno renale e vascolare che può portare a insufficienza renale anche intorno a 20-30 anni è il problema più rilevante. Alcuni pazienti diventano sordi per microtrombi e altri presentano precocemente miocardiopatia ipertrofica.

Vi ricordate il nonno materno? Aveva angiocheratomi, era sordo, forse per un trombo era quasi cieco, aveva ipertrofia del cuore sinistro e *nessuno ci aveva mai pensato!* Anche la biopsia renale fatta riesaminare mostrava segni di Fabry, ma nessuno 15 anni fa li aveva visti perché sappiamo *che le cose si trovano se le cerchiamo!*

Da 4 anni S. è in terapia sostitutiva, fa una flebo ogni 15 giorni che dura 1 ora e sembra avere meno dolori. Speriamo che questa terapia funzioni (ci sono dati solo di 5 anni di terapia).