

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 extenso sono pubblicati on line.

INTERESSAMENTO CARDIACO NELLA SINDROME DI CHURG-STRAUSS

Un caso clinico emblematico

A. Amaddeo¹, F. Marchetti¹, M. Londero², M. Maschio¹,
A. Benettoni³, A. Ventura¹

¹Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

²UOC di Pediatria, PO "Sant'Antonio", San Daniele del Friuli (Udine)

³Servizio di Cardiologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Indirizzo per corrispondenza: alessandro.amaddeo@gmail.com

CARDIAC INVOLVEMENT IN CHURG-STRAUSS SYNDROME

An emblematic clinic case

Key words Churg-Strauss syndrome, Myocardial involvement, Clinic case

Summary We report the case of a 15-year-old boy with asthenia, hypereosinophilia, a macular-papular rash in his hands and weight loss in the previous two months. Spirometry showed severe bronchial obstruction and transthoracic echocardiography revealed a peri-myocardial involvement. Churg-Strauss syndrome was diagnosed and appropriate treatment was initiated. Cardiac involvement it is not included in the official diagnostic criteria of CSS despite it is common (up to 60% of cases) and represents the major cause of mortality.

Caso clinico - Davide è un ragazzo di 15 anni giunto alla nostra osservazione per un quadro insorto circa due mesi prima e caratterizzato da astenia e inappetenza ingravescenti con una marcata perdita di peso. Lamentava frequenti mialgie e presenza di incostanti parestesie agli arti inferiori. Era stata notata inoltre la comparsa di maculo-papule pruriginose, leggermente rilevate e a scomparsa spontanea al palmo delle mani. Per questo motivo erano stati eseguiti esami ematici con riscontro di una leucocitosi eosinofila (GB 19.530/mm³ con il 44% di eosinofili), e aumento marcato degli indici di flogosi. In anamnesi era presente un asma bronchiale, caratterizzato durante l'infanzia da ripetuti episodi di bronchiti asmatiformi e con cutipositività unicamente per graminacee. In passato Davide aveva presentato frequenti episodi di broncospasmo, per il quale utilizzava broncodilatatore a breve emivita. All'ingresso in reparto discrete condizioni generali, peso 60,200 kg, apiretico, SpO₂ 95% in aria ambiente, FC 104, pressione arteriosa lievemente aumentata: 133/85. Erano presenti piccole papule violacee al palmo delle mani, al torace sparsi sibili espiratori, marcata ipotrofia muscolare soprattutto agli arti inferiori con riflessi osteotendinei presenti e simmetrici. Gli esami ematici confermavano un'ipereosinofilia (Eos 12.200/mm³), con aumento degli indici di flogosi (PCR 7,86 mg/dl, VES 86 mm/h) e dei livelli di IgE (2478 UI/ml).

In considerazione del quadro caratterizzato dalla presenza di ipereosinofilia, accompagnata da marcata astenia con calo ponderale, abbiamo ritenuto opportuno escludere una malattia linfoproliferativa. All'esame obiettivo non era presente linfomegalia, e inoltre la radiografia del torace e l'ecografia addominale hanno negato la presenza di masse toraciche o addominali.

Per escludere una parassitosi è stata eseguita una ricerca per pa-

rassiti sulle feci, e la sierologia per *Toxocara*, *Strongyloides*, *Trichinella*, ascaridi è risultata negativa.

L'ecocardiografia ha messo in evidenza un versamento pericardico non rilevante emodinamicamente e una peri-miocardite (Figura 1).

Le spirometrie eseguite hanno dimostrato un quadro di importante ostruzione bronchiale (FEV1 46%).

Vista la necessità di escludere la presenza di una infiltrazione eosinofila nell'ambito di una malattia ipereosinofila primitiva, abbiamo deciso di eseguire un aspirato midollare e una biopsia cutanea. L'aspirato midollare non ha evidenziato blasti, né cellularità clonale. La ricerca del gene di fusione FIP LI-PDGFR α , associato alla presenza di ipereosinofilia primitiva, è risultata negativa.

Alla biopsia cutanea eseguita a carico di cute integra e a livello di una piccola papula violacea sul palmo della mano il quadro istologico è risultato compatibile con una vasculite eosinofila per la presenza di una flogosi eosinofila perivascolare in entrambi i campioni esaminati. L'elettromiografia ha dimostrato un quadro di polineuropatia agli arti inferiori.

In considerazione della presenza di un asma mal controllato e grave, associato a ipereosinofilia con eosinofili extravascolari, di un interessamento miocardico e vista la negatività dell'aspirato midollare, abbiamo confermato il sospetto diagnostico di *sindrome di Churg-Strauss*.

È stata iniziata terapia con metilprednisolone ev al dosaggio di 60 mg/die e enalapril 2,5 mg/die. Il beneficio clinico è stato molto rapido, con normalizzazione della pressione arteriosa e del quadro spirometrico; al controllo degli esami ematici, eseguito dopo 3 giorni di terapia, si è notata una normalizzazione dell'eosinofilia (GB 11.450; Eos 120/mm³).

Il controllo cardiologico a pochi giorni dall'inizio della terapia ha dimostrato una normalizzazione della disfunzione ventricolare con riduzione del versamento pericardico.

Discussione - La diagnosi di sindrome di Churg-Strauss (CSS) si basa sulla presenza di almeno 4 dei 6 criteri proposti dall'*American College of Rheumatology* (ACR): asma bronchiale, eosinofilia, neuropatia periferica, infiltrati polmonari non fissi, anomalie dei seni paranasali, eosinofili extravasali.

Nel nostro caso, a favore dell'ipotesi della CSS, vi erano la pre-

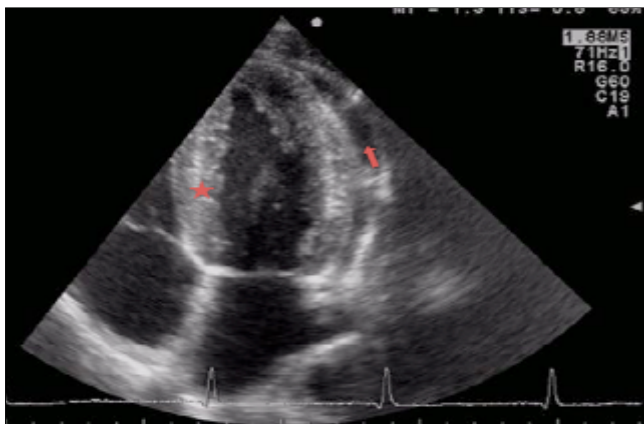


Figura 1. Ecocardiografia a riposo. Aspetto iperlucido del miocardio (*), segno di miocardite, versamento pericardico(→).

senza di ipereosinofilia marcata, la storia di asma e la presenza di una mononeuropatia. La diagnosi è quindi stata confermata grazie al riscontro biptico di infiltrati eosinofili perivascolari. Il coinvolgimento cardiaco invece non rientra tra i criteri internazionali per la definizione di CSS; tale manifestazione di malattia è in realtà molto frequente (fino al 60% dei casi in alcune casistiche) e rappresenta la maggior causa di mortalità (48% delle morti per CSS). Nel nostro caso il coinvolgimento cardiaco, con pericardite e miocardite come descritto in letteratura, ha rappresentato l'elemento fondamentale per confermare la diagnosi.

Un altro aspetto importante del caso descritto è la negatività degli anticorpi p-ANCA, associati al 40% delle forme di CSS. È stato da tempo dimostrato che l'assenza dei p-ANCA caratterizza un fenotipo di CSS nel quale vengono a mancare alcune caratteristiche di malattia come gli infiltrati polmonari e l'interessamento renale. Di contro, nei casi ANCA-negativi si osservano con maggior frequenza un interessamento cardiaco e soprattutto la presenza di sintomi sistemici all'esordio.

Alla luce dell'esperienza di questo caso e visto i dati della lettera-

tura riteniamo che il coinvolgimento miocardico dovrebbe costituire uno dei criteri per la diagnosi di CSS.

Da notare inoltre come nel caso proposto l'asma non fosse riferito come un sintomo importante a fronte di un rilievo di bronco-ostruzione moderato-severa. È probabile che la sintomatologia sistemica molto espressa (marcata astenia con ipotrofia muscolare) comportasse una limitazione dell'attività fisica tale da mascherare i sintomi respiratori.

La terapia della CSS si basa sull'utilizzo di steroidi ad alto dosaggio per almeno 3 settimane a dosaggio pieno (1 mg/kg/die) con conseguente lento scalo. Nei casi in cui vi sia un interessamento grave d'organo (soprattutto a livello cardiaco) è possibile ricorrere alla somministrazione di ciclofosfamide per via endovenosa. Nei casi refrattari alla terapia vengono suggeriti la plasmaferesi, l'utilizzo di immunoglobuline per via endovenosa o di farmaci biologici (infliximab o rituximab). Per il mantenimento della remissione possono essere utilizzati methotrexate, azatioprina o ciclosporina. Nel nostro caso è stato deciso di iniziare la terapia con azatioprina con lento scalo dello steroide.

GRAVE DEFICIT DI VITAMINA B12 IN UNA LATTANTE

F. Colonna¹, E. Moretto¹, P. Costa², F. Zennaro³

¹SC di Pediatria, PO di San Vito al Tagliamento (Pordenone), ASS 6 Friuli Occidentale; ²Neuropsichiatria Infantile, ³Radiologia a Indirizzo Pediatrico, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Indirizzo per corrispondenza: franco.colonna@ass6.sanita.fvg.it

SEVERE VITAMIN B12 DEFICIENCY IN A BREAST-FED CHILD

Key words Vitamin B12, Macrocytic anemia, Psychomotor impairment

Summary An 11-month-old female was admitted to our hospital for anorexia, pallor and developmental regression. She had been exclusively breast-fed. Mother with thyroiditis, non vegetarian. Hemogram in the baby revealed macrocytic anaemia (8.4 g/dl Hb, MCV 99); serum folate level was normal, cobalamin level not measurable. Subsequently, cobalamin deficiency and autoimmune gastritis were diagnosed in her mother. Cerebral NMR revealed fronto-temporal subatrophy. Intramuscular cobalamin injections in daily dose of 1,000 µg were given. After few days of treatment, involuntary movements appeared (controlled by clonazepam). Later, favourable clinical course and slow but progressive improvement of neurological development were observed. Seven months later, serum haemoglobin and cobalamin level were normal and cerebral NMR almost completely normalized. We remark the importance of macrocytosis in the diagnosis of cobalamin deficiency.

Caso clinico - Una madre allarmata giunge in ospedale con la figlia di 11 mesi, riferendo che la piccola non era più la stessa: si alimentava poco, era pallida e sempre più stanca e sonnolenta. Nata a termine di gravidanza fisiologica con peso appropriato, da sempre in allattamento al seno (AS) esclusivo anche per rifiuto dello svezzamento da parte della bimba, mai supplementata con ferro o vitamine. Crescita staturale-ponderale regolare, nel primo semestre sul 90° centile, poi rallentamento e infine arresto della crescita dal nono mese. Data l'assenza di sintomi acuti, i controlli medici di routine si erano limitati al primo semestre di vita e risultavano nella norma.

La madre descriveva la figlia come "da sempre molto buona e che dormiva molto", ora però era preoccupata perché nelle ultime settimane non sorrideva mai e piangeva sempre meno. Le tappe dello sviluppo psicomotorio erano state nei limiti della norma fino al settimo mese circa, poi la piccola avrebbe gradualmente ridotto le

ore di veglia, la motricità spontanea e l'interazione. Non aveva mai gattonato e aveva una produzione verbale minima.

La madre ha 38 anni, in terapia con levotiroxina per una tiroidite di Hashimoto e con riferita depressione post-partum.

Alla nostra prima visita, a 11 mesi: 9430 g (50°-75° centile), statura 71 cm (25°-50°), circonferenza cranica 46 cm (90°). Marcato pallore di cute e mucose; nulla di significativo a cuore, torace e addome, in particolare non epatosplenomegalia. Psicomotricità gravemente patologica: ipotonica, iporeattiva, amimica, quasi assenti l'aggancio e l'inseguimento visivo. Non possibile il mantenimento della posizione seduta in autonomia. Non evidenti deficit di lato.

Ai primi accertamenti: riscontro di anemia con macrocitosi (GR 2.420.000/mm³, Hb 8,4 g/dl, MCV 99, MCH 35, MCHC 35, RDW 23%, reticolociti 1%) e aumento di bilirubina totale (1,9 mg/dl), GOT (295 U/l), GPT (87 U/l), LDH (891 U/l), ferritinemia (179 ng/ml) e sideremia (135 µg/dl). Normali gli altri esami di base, tra cui emogasanalisi, ammoniemia, elettroliti, calcemia, fosforemia, ALP, CPK, indici di funzionalità renale, di flogosi e tiroidei. Normali anche urine e feci (negative per sangue, steatorrea e calprotectina).

Il dato che attirò subito la nostra attenzione fu l'anemia macrocitica, davvero inusuale in un lattante.

Indagammo pertanto le due principali cause di macrocitosi: le concentrazioni sieriche di acido folico erano normali (14 ng/ml, VN: 3-34) mentre quelle di vitamina B12 erano indosabili e inferiori a 83 pg/ml (VN 180-1100).

Eravamo quindi di fronte a una lattante con deficit di vitamina B12 sintomatico, con anemia macrocitica e sintomi neurologici ingravescenti. Quale la possibile causa?

Dall'anamnesi nutrizionale emergevano due elementi significativi:

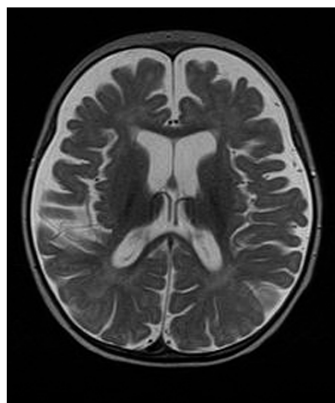


Figura 1. RMN alla diagnosi: ampliamento degli spazi liquorali periencefalici fronto-temporali e delle cavità ventricolari di significato atrofico, lieve atrofia del verme cerebellare, corpo calloso modicamente assottigliato, ipofisi di dimensioni ridotte e mielinizzazione ritardata in rapporto all'età e corrispondente a circa 6 mesi.

il divezzamento non era stato accettato dalla bimba, che era tuttora in allattamento esclusivo al seno, e la madre seguiva da sempre un'alimentazione varia senza restrizioni, in particolare non vegetariana.

Gli accertamenti su di lei dimostrarono una vitamina B12 sierica inferiore ai limiti della norma (161 pg/ml, VN 180-1100) e la normalità di emocromo (Hb 12,5 g/dl, MCV 83), acido folico e degli anticorpi antitransglutaminasi. Un ulteriore approfondimento portò alla luce una sottostante gastrite atrofica con presenza di anticorpi anti-fattore intrinseco: patologia fino allora misconosciuta e che evidentemente era la causa del malassorbimento materno di vitamina B12.

A questo punto la diagnosi era chiara: la lattante presentava una carenza di vitamina B12 da insufficiente apporto, essendo allattata esclusivamente al seno da madre con deficit subclinico di B12 per una sottostante gastrite autoimmune.

Completammo gli accertamenti della bimba con una RMN encefalica, risultata nettamente patologica (Figura 1).

Iniziammo terapia con 1000 µg/die di vitamina B12 im. Dopo la quinta dose, raggiunti valori sierici normali di B12, si verificarono movimenti involontari, tremori, mioclonie parcellari e persistenti nel sonno, più evidenti all'arto superiore sinistro, a rima orale e lingua. L'EEG evidenziava un rallentamento diffuso compatibile con encefalopatia. I movimenti involontari furono ben controllati con la sospensione transitoria della somministrazione di B12 e alcuni giorni di terapia con clonazepam e si risolsero definitivamente entro poche settimane.

Il decorso clinico fu poi favorevole, con rapida e definitiva normalizzazione di emocromo, reticolociti, vitamina B12 ed enzimi epatici. L'aumento iniziale di LDH, GOT e bilirubinemia era evidentemente secondario all'eritropoiesi inefficace e all'emolisi tipiche del deficit di B12.

Si verificò una rapida ripresa di appetito e crescita, e la bimba accettò finalmente lo svezzamento. Più lento ma continuo il miglioramento di espressività, tono e motricità spontanea.

La piccola non ebbe più sintomi neurologici acuti, e gli ulteriori accertamenti strumentali, tra cui EEG, potenziali evocati visivi e uditivi, risultarono normali.

La RMN encefalo di controllo, ripetuta dopo sette mesi, evidenziò un nettissimo e perfino insperato miglioramento (Figura 2).

Discussione - La carenza di vitamina B12 (cobalamina) nel primo anno di vita è rara. Le manifestazioni carenziali classiche sono rappresentate dall'associazione di anemia megaloblastica (talora coesistono leucopenia e piastrinopenia), inappetenza, vomiti e arresto della crescita; neuro-mielo-encefalopatia progressiva che in età pediatrica si manifesta con arresto e poi regressione dello sviluppo, astenia, ipotonia, atassia, movimenti involontari, poi quadri sempre più gravi fino al coma; alterazioni del SNC caratterizzate da atrofia corticale specie fronto-temporale e ritardo della mielinizzazione.

Quasi sempre la concentrazione sierica di B12 è molto bassa tranne che in alcune delle comunque rarissime malattie metaboliche con deficit di una delle proteine implicate nell'assorbimento intestinale, nel trasporto o nel metabolismo intracellulare della cobalamina. L'assorbimento della B12 dipende dall'integrità anatomofunzionale dello stomaco che produce il "fattore intrinseco",

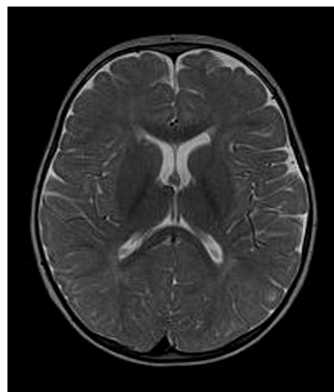


Figura 2. RMN dopo 7 mesi dalla terapia con cobalamina.

glicoproteina necessaria al suo assorbimento nell'ileo terminale. Nota è la gastrite autoimmune che provoca, tipicamente nell'adulto, deficit di fattore intrinseco, malassorbimento e infine deficit sintomatico della B12 con conseguente anemia perniciosa.

Nel nostro caso la madre era affetta da tiroidite di Hashimoto, patologia non rara e che nel 4% dei casi può associarsi a gastrite autoimmune.

Altre patologie gastrointestinali potenzialmente causa di deficit di B12 sono intuitivamente rappresentate da gastrectomia, bypass o ampie resezioni dell'ileo terminale, gravi alterazioni della mucosa intestinale come in corso di malattie infiammatorie croniche o celiachia.

A parte le suddette evenienze, la quota principale dei deficit di B12 è ascrivibile a insufficienti apporti di cibi di origine animale (latte, carne, pesce, uova) che sono la fonte primaria di B12, come ad esempio in caso di diete vegetariane molto restrittive o di grave e prolungata malnutrizione.

L'anemia macrocitica, rarissima in pediatria, ha essenzialmente due cause possibili e indistinguibili sulla base del solo emocromo: il deficit di folati o di B12. Il secondo è però l'unico ad associarsi anche a sintomi neurologici.

Il nostro caso ci pare istruttivo perché ricorda che: a) una macrocitosi con MCV 98 fl, come nella nostra paziente, è nei limiti alti di normalità per un adulto e come tale può non essere segnalata come patologica dai referti computerizzati dell'emocromo, ma è sicuramente anomala nel secondo semestre di vita (l'MCV è normalmente compreso entro 70-75 fl); b) una macrocitosi associata a sintomi neurologici è quasi patognomonica per deficit di B12.

Un ritardo psicomotorio ingravescente variamente associato a sintomi neuromotori può essere dovuto a deficit di B12, essenziale per lo sviluppo del sistema nervoso. Un'atrofia corticale specie fronto-temporale con ritardo della mielinizzazione dell'encefalo può essere secondaria a deficit di B12 e reversibile, purché tempestivamente riconosciuta. Terapie più tardive possono invece associarsi a esiti permanenti soprattutto sul versante cognitivo.

Nel deficit di B12 è descritta la possibile insorgenza di movimenti involontari e/o di crisi epilettiche sia prima che durante la correzione del deficit; non è noto esattamente il meccanismo ma si ipotizza che ciò avvenga per una "riattivazione" di alcune vie metaboliche cerebrali. Le crisi epilettiche a distanza dalla terapia fanno invece parte degli esiti neurologici non più reversibili.

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. 209. Questo numero è centrato su cinque casi. Due di questi riguardano il problema delle vasculiti, che rappresentano il cuore del numero. **Casi contributivi** relativamente rari (la malattia di Churg-Strauss), ma importanti da conoscere per le implicazioni culturali e per la tempestività necessaria per formalizzare la diagnosi, o relativamente comuni come la malattia di Kawasaki che, nel caso presentato, ha un esordio molto acuto, in parte inusuale, con un coinvolgimento, accanto ai sintomi "classici", dell'intestino e del cuore. Nella rubrica **Power Point**, sempre in tema di vasculiti, viene riproposta la storia indimenticabile (pag. 257) di un bambino che dopo alcuni giorni presenta il classico quadro di porpora che ha permesso di formalizzare la diagnosi di malattia di Schönlein-Henoch. I **Casi indimenticabili** sono molto istruttivi: il solito problema di attribuire agli alimenti alcuni sintomi che appartengono ad altra patologia; un evento avverso da farmaco a causa di un errore nella posologia dovuto al problema delle formulazioni dei farmaci. Non mancate di cimentarvi con i **Quiz di M&B**, che questa volta riguardano l'allergia e l'asma; l'auxologia, l'endocrinologia e il diabete.