

Due storie di eritema nodoso con sintomi sistemici associati diversi (per tipologia e gravità) e con un agente eziologico infettivo comune: la Bartonella henselae. L'ultimo caso, nel suo messaggio finale, ci ricorda che l'ecografia addominale in un lattante che non cresce non serve per la diagnosi di reflusso gastroesofageo ma semmai per quella di tumore.

E SE IL GATTO NON CI METTE LO "ZAMPINO"?

Angela Pirrone, Marco Copertino, Chiara Pierobon
Clinica Pediatrica,
IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

Guardiamo un po' queste "macchie" sulla gambe: sembrano dei noduli ovalari, di dimensioni variabili, eritematosi e localizzati sulla parte anteriore delle gambe (Figura 1). Sono anche un po' violacei, ecchimotici. Asia, la ragazzina di 12 anni che stiamo visitando, ci dice che qualche giorno prima erano più definiti, adesso stanno scomparendo, prima le facevano anche un po' male. Sono lesioni cutanee presenti solamente agli arti inferiori... sembra proprio un eritema nodoso.

Il papà serio e precipitoso ci dice che questo lo sanno già, che gliel'hanno già detto gli altri medici dell'ospedale in cui la figlia è stata ricoverata per 4-5 giorni. Quello che vuole il padre è capire il perché di quelle macchie che, in realtà, al momento non sembrano il problema più grande. È un mese che Asia sta male: prima la febbre quotidiana accompagnata da sudorazione notturna profusa, poi il mal di pancia che non passa mai, che la sveglia anche di notte e adesso questi noduli. La ragazzina appare effettivamente pallida e un po' cupa. Inoltre ha perso anche peso nell'ultimo mese, quasi due chili.

Nella nostra mente si affacciano alcune ipotesi: eritema nodoso con dolore addominale continuo, febbre e calo ponderale... potrebbe essere una MICI. E perché non una tubercolosi? Escluderla non è mai sbagliato. Poi ci sono altre infezioni da considerare: lo streptococco beta-emolitico, la *Yersinia enterocolitica*, l'EBV o la *Bartonella*. Poi si delineano le diagnosi peggiori, quelle che mettiamo sempre all'ultimo posto: una leucemia o un linfoma di Hodgkin. Chissà se la ragazzina ha dei gatti? Intanto controlliamo se ci sono dei linfonodi palpabili, tuttavia senza trovarne. Ma quali farmaci ha preso recentemente la ragazza? Per caso dei sulfamidici?

La mamma, mentre risponde alle domande, fa svanire rapidamente la maggior parte delle nostre congetture: per quanto ricorda, la figlia non ha preso i farmaci che le menzioniamo, non hanno gatti a casa, e ha ben note le malattie infettive che vogliamo indagare. I medici dell'ospedale dove è appena stata ricoverata Asia le hanno già cercato ma la sierologia è risultata negativa per tutto. La calprotectina fecale, invece, non è stata ancora dosata.

Non ci sono dubbi, bisogna ricoverarla e procedere con le indagini in modo sistematico. Durante il ricovero nonostante la franca positività degli indici di flogosi (VES 80 mm/h, PCR 5,01 mg/dl) il dosaggio della calprotectina fecale ci permette di escludere una malattia infiammatoria cronica intestinale. Successivamente, vista



Figura 1. Lesioni cutanee agli arti inferiori.

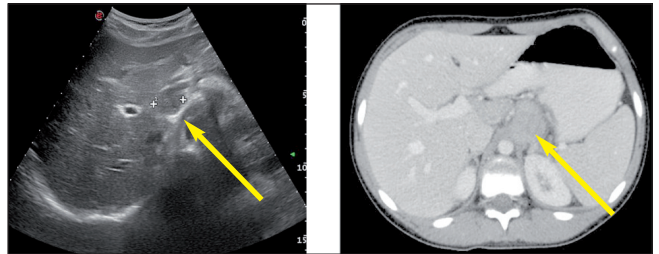


Figura 2. Ecografia epatica (a sinistra); TAC dell'addome (a destra).

la negatività della Mantoux e del Quantiferon, tra le diagnosi differenziali viene esclusa anche la tubercolosi.

Senza crederci troppo ripetiamo la sierologia per *Toxoplasma*, *Bartonella* e *Yersinia*. Mentre aspettiamo le risposte dal laboratorio, l'ecografia e la TAC risultano dirimenti (Figura 2): vengono evidenziate infatti alcune tumefazioni ovalari di natura linfonodale aumentate di volume e raggruppate in pacchetti in corrispondenza dell'ilo epatico e del tripode celiaco. Altri linfonodi aumentati di volume vengono inoltre descritti in sede mediastinica (Figura 3), ascellare bilateralmente e in sede interaortocavale.

Alla luce di questo referto avanza l'ipotesi più temuta, ma oltre al linfoma ci sono ancora la sarcoidosi e le malattie autoimmuni da escludere. Cerchiamo gli anticorpi anti-DNA-ds per il lupus ma anche questi sono negativi, e per la malattia di Castleman, invece, è necessaria la caratterizzazione immunoistochimica della massa linfonodale. Per capire bisogna fare una biopsia.

Le risposte del laboratorio e dell'esame istologico arrivano pressoché in contemporanea: la biopsia descrive un quadro di "linfadenite granulomatosa ascessualizzante", e la sierologia rivela la positività degli anticorpi IgM per *Bartonella henselae*. Questa volta ci siamo: linfadenite sistemica da malattia da graffio di gatto.

Iniziamo quindi la terapia con azitromicina e rifampicina, associando anche prednisone per risolvere la reazione infiammatoria associata. La durata della terapia è di almeno 2-4 mesi.

Comunichiamo la diagnosi alla famiglia ma tutti ci guardano basiti, Asia ha paura dei gatti, non si avvicina neppure, figuriamoci farsi graffiare. Lei adora solo il suo coniglietto nano, anche se proprio lui l'ha graffiata sul petto mentre lo teneva un braccio circa un mese prima...

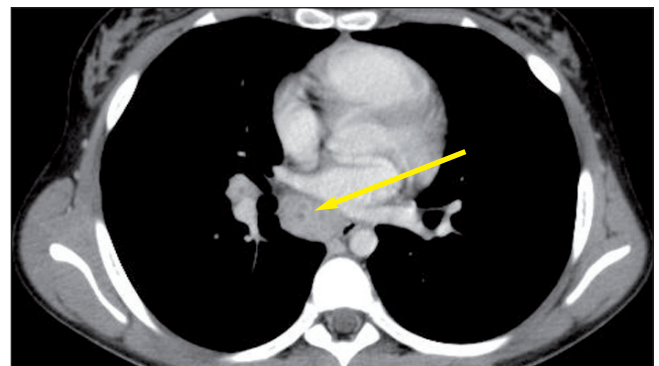


Figura 3. Linfadenomegalia in sede mediastinica alla TAC del torace.

Perché è un caso indimenticabile?

- Per la linfadenite da *Bartonella henselae* insolita non solo per il vettore rappresentato dal coniglio invece che dal felino comunemente associato a questa patologia, ma anche per la presentazione clinica caratterizzata in particolare dalla comparsa dell'eritema nodoso.
- Per la tardiva sieroconversione. La malattia da graffio di gatto è notoriamente classificata tra le "malattie lunghe", è riportato in letteratura un ritardo nella positivizzazione della sierologia da 1 a 8 settimane¹. Per i più scettici possiamo confermare l'avvenuta positivizzazione delle IgG anti-*Bartonella* a 20 giorni dalla dimissione della ragazza.

- Per la durata della terapia: nell'infezione da *Bartonella* con localizzazione profonda e linfadenopatia dolorosa viene riportata la necessità di una terapia antibiotica della durata di almeno 2 mesi, associata a steroidi per ridurre la componente infiammatoria nelle stazioni linfonodali interessate².

Bibliografia

1. Metzker-Cotter E, Kletter Y, Avidor B, et al. Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease. Clin Infect Dis 2003;37:149-54.
2. Lerdloedee P, Krogstad P, Roberts RL, Stiehm ER. Oral corticosteroids in cat-scratch disease. Clin Pediatr (Phila) 2003;42:71-3.

ERITEMA NODOSO E CALPROTECTINA ELEVATA: NON SEMPRE E SOLO MICI

Martina Mainetti¹, Iole Venturi¹, Lorenzo Mambelli²,
Luana Pini³, Laila Minguzzi⁴, Federico Marchetti¹

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera di Ravenna; ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara; ³Ospedale di Lugo

⁴Pediatra di famiglia, Lugo

Alessia (nome di fantasia), 8 anni, giunge alla nostra attenzione con un quadro di eritema nodoso comparso circa 3 mesi prima, associato a febbre anche elevata. La bambina aveva eseguito alcune settimane prima una valutazione dermatologica, in occasione della quale era stata prescritta terapia cortisonica con betametasone per os (2 mg per 4 giorni, poi graduale riduzione fino alla sospensione, in totale eseguiti 10 giorni di terapia) che aveva portato a sfebbramento e a risoluzione delle lesioni cutanee. Alla sospensione della terapia però la febbre e il quadro cutaneo si erano ripresentati.

Alessia era febbrile, con presenza di noduli tipici dell'eritema nodoso (infiltrati, rosso violacei, con localizzazione agli arti inferiori, ma con un elemento anche a livello del gomito).

Nel corso della degenza è stata intrapresa terapia antinfiammatoria con ibuprofene; il quadro clinico è migliorato, con sfebbramento e riduzione del numero e della consistenza delle lesioni cutanee, che sono poi completamente regredite nel corso dei successivi controlli post-ricovero. Gli esami ematici, inizialmente caratterizzati da rialzo degli indici di flogosi (VES 53, PCR 12,2 mg/l), si sono progressivamente normalizzati.

Gli accertamenti sono stati volti a escludere le varie cause di eritema nodoso, ben consapevoli che comunque in età pediatrica il 30-40% dei casi si presenta come forma idiopatica.

In particolare sono state escluse alcune cause para-infettive (negativi: TAS, tampone faringeo per streptococco, Mantoux, coproculture, ricerca dei virus nelle feci, emocultura, sierologie per *Borrelia* e *Brucella*, Widal-Wright). Negative la radiografia del torace e l'ecografia addominale (che escludevano di fatto anche la presenza di una massa neoplastica). Non evidenza di lesioni epatiche e/o spleniche. Negativi gli EMA e le anti-transglutaminasi. La storia non era quella di una malattia reumatica e non vi erano gli elementi clinici e di laboratorio per pensare a una sarcoidosi (calcemia e ACE nella norma) e a un lupus eritematoso sistemico (ANA e anti-DNA negativi, complementemia nella norma, esame urine negativo). Nella norma la visita oculistica.

Sono state invece evidenziate da un lato una sierologia dubbia per *Bartonella henselae* (presente un cucciolo di gatto in famiglia, con riscontro di diversi graffi e di una dubbia lesione cutanea papulare sospetta, qualche mese prima) con IgG positive e IgM borderline (metodica eseguita secondo immunofluorescenza indiretta), dall'altro la positività della calprotectina fecale (166 mcg/g di feci) che a distanza di 10 giorni risultava in ulteriore aumento (213 mcg/g di feci). Negativi gli ASCA. L'ecografia dell'ultima ansa ileale è risultata normale eccetto per presenza di due piccoli linfonodi a livello dell'ultima ansa ileale di diametro max di 7 mm a carattere aspecifico.

In considerazione dell'esito sierologico dubbio per *Bartonella henselae* è stata iniziata la terapia con ciprofloxacina per 10 giorni ed è stato programmato un controllo sierologico a distanza, con riscontro di IgM negative ma IgG molto positive (>1/256), indicative di una possibile infezione recente. Sono stati nel frattempo programmati la colonscopia e la gastroscopia per escludere un quadro di malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI).

Prima dell'esecuzione degli esami endoscopici, a distanza di circa 30 giorni dal controllo precedente (e a 15 giorni circa dalla sospensione della terapia con ciprofloxacina), è stata ulteriormente ripetuta la calprotectina fecale, risultata questa volta negativa (<16 mcg/g di feci).

Abbiamo quindi ritenuto opportuno soprassedere temporaneamente all'esecuzione degli esami endoscopici previsti e riconfermare nuovamente a distanza la calprotectina, viste anche le ottime condizioni della bambina.

Il valore della calprotectina si è confermato negativo, con indici di flogosi stabilmente negativizzati, completa scomparsa dell'eritema nodoso. Siamo all'8° mese di follow-up.

La nostra diagnosi finale è stata quella di possibile ileite post-infettiva da *Bartonella henselae*, condizione non comune ma descritta in letteratura (la cosiddetta "MICI da MICIO")^{1,2}, la cui storia naturale non è bene conosciuta, ma che in un caso simile descritto in letteratura è stato trattato con ciprofloxacina (e poi con azitromicina) con completa risoluzione della sintomatologia². Il dato che abbiamo valorizzato è stata la coincidenza della non ricomparsa dell'eritema nodoso e soprattutto della negativizzazione della calprotectina con l'inizio della terapia antibiotica con ciprofloxacina.

La sierologia per *Bartonella henselae* non è risultata indicativa per un'infezione acuta, ma piuttosto recente; tale aspetto può essere spiegato dal fatto che il quadro di eritema nodoso era iniziato più di 3 mesi prima rispetto a quando la bambina è giunta alla nostra attenzione.

Perché è un caso indimenticabile?

L'aspetto interessante del caso di Alessia è stato quello di riscontrare contemporaneamente un quadro sierologico compatibile con infezione recente da *Bartonella henselae* e di un valore elevato della calprotectina fecale che poteva orientare ragionevolmente verso una possibile malattia di Crohn. L'eritema nodoso infatti può rappresentare in circa il 3% una manifestazione extraintestinale che precede l'esordio conclamato della malattia. In più Alessia aveva come aspetto clinico rilevante la positività degli indici di flogosi e la febbre, presenti (quest'ultima con andamento altalenante e con risposta temporanea alla terapia steroidea e poi ai FANS) da diversi mesi.

In questo caso, una vigile attesa mediante valutazione dell'andamento clinico e con controlli seriati della calprotectina fecale (fino a completa negativizzazione persistente di quest'ultima) ci ha permesso di ipotizzare la diagnosi, ben consapevoli che i risultati della sierologia per l'infezione da *Bartonella* non sono dirimenti con assoluta certezza per una relazione causale³.

Il messaggio indimenticabile è che in presenza di un eritema nodoso con valori di calprotectina elevati il primo pensiero deve essere quello della malattia di Crohn. Tuttavia la presenza di un piccolo gatto in casa (ma anche di un cane) deve fare pensare anche all'infezione da *Bartonella henselae*. MICI da MICIO (o pseudo-Crohn), appunto.

Inoltre, come noto, in casi di solo riscontro di eritema nodoso, anche in forma isolata, è ragionevole includere la sierologia per *Bartonella henselae* nella valutazione diagnostica¹.

Bibliografia

1. Massei F, Messina F, Taliri I, et al. L'infezione da *Bartonella henselae* nel bambino: una malattia frequente e proteiforme. *Medico e Bambino* 1999; 18:410-6.
2. Massei F, Massimetti M, Messina F, Macchia P, Maggiore G. *Bartonella henselae* and inflammatory bowel disease. *Lancet* 2000;356:1245-6.
3. Numazaki K, Chiba S, Ueno H. *Bartonella henselae* in inflammatory bowel disease. *Lancet* 2001;357:1974-5.

UNA STORIA E UN LIBRO CHE ARRIVA AL CUORE

Federico Marolla

Pediatra di famiglia, Roma

Questa è una storia recente e breve per come l'ho vista e vissuta come pediatra, di quelle che, fatta la diagnosi, ogni tanto sai qualcosa e poi più nulla per settimane o mesi. Ma è una storia lunga e intensissima per i genitori e il bambino, passati da una prognosi gravissima a un successo finale.

Questa è una storia dove gli occhi, le mani, le labbra, i tempi e le emozioni di due genitori e di tanti altri genitori hanno fatto scrivere alla mamma di Angelo, il mio piccolo paziente, un libro bellissimo: *"Il Regno di OP. Storie incredibili dei bambini invincibili di Oncologia Pediatrica"* di Paola Natalicchio - Ed. la Meridiana, che non si può non leggere.

Angelo arriva in ambulatorio a 12 giorni di vita, gli è stata diagnosticata una ipospadia balanica che deve essere trattata chirurgicamente e l'ecografia renale è normale. La mamma, alla prima gravidanza decorsa regolarmente a parte un aumento delle GGT diagnosticato come enzimodispersione epatica (?) e trattato omeopaticamente, ha avuto un parto regolare e nessun altro problema. L'allattamento al seno sta andando bene e il bambino viene seguito al consultorio da una bravissima e attenta ostetrica che conosce bene.

Ci si rivede a un mese e poi per telefono qualche volta.

Alla fine del 2° mese arriva una mail: "Abbiamo ripeso Angelo al consultorio e ha perso 50 grammi. Le faccio sapere come va il prossimo giovedì col peso, così mi dice se dobbiamo cambiare qualcosa... Le condizioni del bimbo sono buone: mangia, dorme (sempre più la notte: ora si sveglia una sola volta tra mezzanotte e le sei), sporca almeno 3 pannolini al giorno di cacca (più spesso anche 4-5) e fa pipì trasparente. Ha avuto qualche episodio di vomito, soprattutto dopo la prima poppata del mattino e ho pensato che forse è così che perde un po' di latte e peso".

"Va bene", rispondo.

Il giovedì seguente: "Come da accordi la aggiornerò sull'andamento del peso di Angelo, essendo appena rientrata dal consultorio. Questa settimana Angelo ha perso 50 grammi e dunque pesa

4440 kg. Con Chiara però lo abbiamo misurato in lunghezza, perché abbiamo notato che quasi non entra più in lunghezza nella navicella e infatti è lungo 58 cm, 4 in più dall'ultima visita con lei di un mese fa. Dunque in qualche modo cresce. Il consiglio di Chiara è di continuare serenamente col solo latte materno, allungando il tempo delle poppate. Io lo tengo al seno mezz'ora, generalmente. Lei dice almeno per questa settimana di provare a tenerlo anche un'ora a poppata e vedere. Ha verificato che il bimbo si attacca bene e io continuo a colare latte... Se per lei va bene io andrei avanti così, ma se ha osservazioni o consigli ulteriori son sempre benvenuti!"

Rispondo: "Se il bambino prende bene il seno, è vivace e reattivo quando è sveglio, sorride, interagisce con curiosità, non mostra pianto o lamento continuativamente, ha feci lente regolari, non farei altro. Va bene così, latte di mamma a richiesta e controllo da me quando è in programma".

La settimana successiva arriva la telefonata: "Siamo stati al consultorio e anche questa settimana Angelo non è cresciuto; l'ostetrica si è preoccupata e ci ha detto di fare una ecografia per vedere se c'è un reflusso".

A questo punto mi sono detto: No! Il reflusso no! Ancora il reflusso! E sono sul punto di rispondere in modo deciso sulla inutilità dell'ecografia, ma i genitori mi anticipano. "Abbiamo già fatto l'ecografia e il problema è che c'è una massa; stiamo andando in Ospedale!"

Angelo dopo qualche giorno riceve diagnosi di fibrosarcoma infantile, tumore molto raro.

Trattato con chemioterapici, operato più volte, mesi e mesi di Ospedale con giornate appese a un filo, dopo 12 mesi dalla diagnosi la TAC è negativa.

Da ricordare

1. Un bimbo che non cresce deve sempre essere visitato, anche quando sembra stare bene (avrei dovuto visitarlo una settimana prima).
2. L'ecografia addominale non serve per il reflusso, ma serve per tutto il resto.
3. Apprezzerete molto il libro della mamma di Angelo.