

# Comunicazioni orali degli specializzandi al Convegno di Tabiano 2014

## Trial clinico: trattamento con propranololo di 63 pazienti con emangioma infantile

G. Stringari, G. Barbato, M. Zanzucchi, M. Marchesi, G. Cerasoli, A. Gritti, N. Carano  
AO Universitaria di Parma

**Introduzione** Gli emangiomi infantili (IH) sono le neoplasie benigne più comuni dell'infanzia, caratterizzate da una fase proliferativa nel primo anno di vita e da una fase di involuzione spontanea (7-10 anni). L'incidenza varia dal 2,6% al 4,5% [1]. Fattori di rischio riconosciuti: sesso femminile, prematurità, età materna elevata, gemellarità. Nell'eziologia è riconosciuto un coinvolgimento della proliferazione delle cellule endoteliali. Generalmente gli IH compaiono nelle prime settimane di vita come lesioni superficiali, profonde o miste, più frequentemente localizzate a volto, collo, testa, tronco, estremità e perineo. La diagnosi è clinica e basata su anamnesi e caratteristiche della lesione. Nei casi dubbi sono utili l'osservazione clinica nel tempo o la valutazione ecografica. La terapia è indicata per prevenire o arrestare le complicanze, prevenire cicatrici o esiti perenni che possono incidere sull'aspetto estetico.

**Scopo dello studio** Scopo dello studio è stato quello di verificare la sicurezza del propranololo nel trattamento degli IH e di istituire un percorso diagnostico-terapeutico adeguato al trattamento di questi pazienti.

**Materiali e metodi** Tra dicembre 2009 e gennaio 2014 sono stati arruolati 63 bambini, 43 femmine e 20 maschi, con diagnosi di IH, per i quali è stata posta indicazione al trattamento farmacologico con propranololo. In 3 pazienti non è stato espresso il consenso all'inizio della terapia, 4 pazienti sono stati esclusi dal trial (3 per interruzione precoce del trattamento, 1 per scarsa compliance); 13 pazienti erano prematuri con un'età gestazionale compresa tra 31 e 37 settimane. L'età media di insorgenza degli IH era di 9,7 giorni. Per tutti è stato ottenuto il consenso informato al trattamento e all'acquisizione di fotografie; sono state inoltre fornite istruzioni ai genitori per la gestione della terapia a domicilio. L'indicazione al trattamento è stata posta sulla base delle Linee Guida dell'AAD [2]. Il protocollo terapeutico prevede un breve ricovero (tre giorni e due notti); tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica generale, elettrocardiogramma (ECG) ed eventuale ecocardiografia. La valutazione ecografica dell'emangioma è stata eseguita solo per lesioni profonde o miste con significativa componente profonda. I valori di frequenza cardiaca (FC) e di pressione arteriosa (PA) sono stati registrati prima della somministrazione di ciascuna dose di propranololo e due ore dopo la stessa. Lo schema posologico prevede la somministrazione di 1 mg/kg/die in 3 dosi per le prime 24 ore, quindi 2 mg/kg/die in 3 dosi in seconda giornata; a distanza di quattro-sette giorni, in caso di buona tolleranza alla terapia, il dosaggio viene incrementato a 3 mg/kg/die in 3 somministrazioni. Il follow-up è stato effettuato mensilmente con misurazione della FC, PA, acquisizione della documentazione fotografica ed eventuale adeguamento del dosaggio del farmaco al peso del paziente [3]. L'efficacia terapeutica è stata valutata utilizzando una scala analo-

gico-visiva (VAS), già utilizzata in altri studi pubblicati in letteratura (0: assenza di qualsiasi segno di lesione visibile a livello cutaneo o mucosale, 10: peggiore condizione riscontrata) [4].

**Risultati** Dei 56 pazienti trattati, 51 hanno terminato la terapia. L'età media di inizio è stata di 6,7 mesi, quella di fine 15,3 mesi; la durata media della terapia è stata di 8,2 mesi; la mediana dei punteggi VAS è stata di 7,5; 5; 4; 3; 3, rispettivamente al 1°, 2°, 3°, 6° mese e fine terapia. Confrontando i punteggi VAS riscontrati è stato evidenziato un miglioramento statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ), soprattutto nei primi due mesi di terapia. Dei 51 pazienti che hanno terminato il trattamento, 2 non hanno risposto alla terapia, 7 hanno presentato un miglioramento inferiore al 50%, 42 hanno avuto una buona risposta alla terapia con riduzione maggiore del 50%; 8 pazienti hanno presentato recidiva e sono stati sottoposti a secondo ciclo di terapia con risultati sovrapponibili a quelli ottenuti dal primo ciclo terapeutico; 5 sono tuttora in terapia, 1 è un caso di recidiva, per 4 si tratta del primo ciclo terapeutico (età media di inizio della terapia 3,3 mesi), tutti stanno rispondendo alla terapia. Nessuno dei pazienti trattati ha presentato bradicardia, in 11 di loro sono stati riscontrati valori pressori inferiori alla norma per l'età (riscontro occasionale in pazienti asintomatici), 2 pazienti hanno presentato ipoglicemia ( $< 50$  mg/dl) in corso di gastroenterite virale intercorrente (sommministrati liquidi zuccherati per os e sospesa temporaneamente terapia) [5]. Quattro pazienti hanno presentato disturbi del sonno (non è stato necessario interrompere la terapia); 11 hanno interrotto temporaneamente la terapia a scopo precauzionale in corso di bronchiolite o di flogosi delle alte vie aeree con componente broncostruttiva; 1 paziente ha presentato alopecia transitoria.

**Discussione** L'efficacia del trattamento con propranololo è stata attestata sul 96% dei pazienti trattati: tale risultato è in linea con quanto segnalato in letteratura [6]. I dati del nostro studio confermano l'indicazione a trattare gli IH in fase proliferativa nei primi mesi di vita ( $< 6$  mesi). Risultati minori e incompleti si riscontrano in IH già in fase involutiva. Il trattamento è necessario per tutta la durata della fase proliferativa (entro i 18 mesi di età).

**Conclusioni** I dati raccolti, in accordo con la letteratura, confermano l'efficacia del propranololo nel ridurre le dimensioni degli IH e confermano la sicurezza di tale trattamento (prima scelta nella terapia degli IH). Il meccanismo d'azione è legato a: vasocostrizione, effetto anti-angiogenico, ruolo pro-apoptotico sulle cellule endoteliali. La terapia con propranololo è sicura; se il dosaggio viene incrementato progressivamente non si riscontrano bradicardia o ipotensione sintomatica. L'ipoglicemia va prevenuta evitando il digiuno prolungato o sospendendo brevemente la terapia in caso di patologie intercorrenti che limitino l'alimentazione. In corso di flogosi delle alte vie aeree con componente ostruttiva è da considerare una temporanea sospensione della terapia.

### Bibliografia

- [1] Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangioma of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):477-93.  
[2] Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, et al. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(4):631-7.

Per corrispondenza:  
Maria Francesca Siracusano  
e-mail: marsirac@tin.it

research letters

[3] Drolet BA, Frommelt PC, Chamblin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131(1):128-40. doi: 10.1542/peds.2012-1691.

[4] Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 2011;28(2):94-8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01379.x.

[5] Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk MC. Blood pressure in the first year of life in healthy infants born at term. *Pediatr Nephrol* 2007;22(10):1743-9.

[6] Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013;30(2):182-91. doi: 10.1111/pde.12089.

## Occhio non vede... cuore non duole

A. Giacometti\*, A.M. Cangelosi\*, F. Viaroli\*, C. Madia\*, V. Allegri\*\*, B. Tchana\*\*, N. Carano\*\*, A. Agnetti\*\*

\*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Parma; \*\*UO di Cardiologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, AO Universitaria di Parma

Un ragazzo di 20 anni giungeva alla nostra attenzione inviato dal Collega dell'ambulatorio cardiologico dell'adulto, ove si era recato su indicazione del medico del lavoro per riscontro di soffio cardiaco. A una prima ecocardiografia venivano descritti una camera ventricolare posta a sinistra senza evidenza della continuità del tratto di efflusso, una camera ventricolare posta a destra ricevente un vaso arterioso in posizione anomala e un modesto rigurgito della valvola atrio-ventricolare posta a sinistra. All'elettrocardiogramma (ECG) eseguito nella medesima occasione si segnalavano blocco AV di 1° grado, blocco di branca sinistro incompleto, presenza di onde Q in V1 e V2 e assenza di onde Q in V5 e V6. Veniva pertanto inviato all'attenzione dei cardiologi pediatri per approfondimenti in merito a sospetta cardiopatia congenita. Presso l'ambulatorio cardiologico pediatrico il ragazzo si presentava asintomatico, in buone condizioni generali. Non riferiva segni e sintomi suggestivi di patologia cardiovascolare. Riferiva una normale tolleranza allo sforzo fisico. Anamnesi patologica remota e anamnesi familiare riferite mute per patologie degne di nota. All'esame obiettivo si evidenziava soltanto un soffio sistolico 2/VI in parasternale sinistra medio-bassa. La restante obiettività clinica era nella norma. All'ECG: "Discordanza atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa. A destra presenza di valvola AV tipo mitrale a impianto alto, connessa con ventricolo morfologicamente sinistro, a sua volta connesso con arteria polmonare. A sinistra presenza di valvola AV tipo tricuspide, con insufficienza di grado moderato, connessa con ventricolo morfologicamente destro, connesso a sua volta con aorta, posta anteriormente e a sinistra rispetto all'arteria polmonare. Atrio sinistro ingrandito. Ventricolo morfologicamente dx (sistemico) ipertrofico e trabecolato". Veniva quindi posta diagnosi di trasposizione congenitamente corretta dei grossi vasi (L-TGA), associata a insufficienza di grado moderato della valvola tricuspide posta a sinistra. È stato inoltre eseguito Rx torace che ha evidenziato un peduncolo vascolare sottile. A completamento diagnostico si consigliava ECG dinamico delle 24 ore. Il paziente veniva posto in terapia con vasodilatatori sistemici (ACE inibitori).

**Discussione** La L-TGA rappresenta meno dell'1% di tutte le cardiopatie congenite. Accanto alla discordanza atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa nella maggior parte dei casi sono evidenziabili difetti associati: in ordine di frequenza ritroviamo ampi DIV (80%), stenosi polmonare valvolare e/o subvalvolare (50%), insufficienza tricuspide, disturbi della conduzione AV fino al blocco AV completo e tachiaritmie sopraventricolari. I sintomi, i reperti obiettivi, l'evoluzione naturale e il trattamento dipendono quindi dalla severità e dalla natura dei difetti associati. I pazienti con L-TGA isolata possono essere asintomatici fino all'età adulta. Tra i soggetti con difetti associati, circa il 30% sviluppa una progressiva insufficienza

tricuspide e dal 10% al 55% va incontro a blocco AV completo. La terapia medica ha lo scopo di prevenire e trattare l'eventuale scompenso cardiaco e le tachiaritmie sopraventricolari. Inoltre viene consigliata la profilassi dell'endocardite batterica. La terapia chirurgica si rende necessaria quando si sviluppa scompenso cardiaco intrattabile per progressiva disfunzione del ventricolo sinistro (morfologicamente destro). Esistono due possibilità correttive: il double switch, che consiste nell'invertire i ritorni venosi e la posizione dei grossi vasi arteriosi (procedura ad alto rischio) e il trapianto cardiaco (considerato nella maggioranza dei casi di prima scelta). Nei casi di blocco AV completo è indicato l'impianto di pacemaker. Il follow-up prevede controlli clinici e strumentali ogni sei-otto mesi. Il caso clinico preso in esame pone l'attenzione su come questa cardiopatia congenita così complessa sia rimasta silente per anni e sia stata diagnosticata occasionalmente solo in età adulta.

## Un bernoccolo all'improvviso

S. Lega\*, M. Rabusin\*\*

\*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste; \*\*SC di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Una bambina di 5 anni viene inviata a visita presso il Servizio di Oncoematologia Pediatrica per la comparsa improvvisa di una tumefazione non dolente e a rapida crescita in regione pretibiale sinistra. Non c'è storia di trauma maggiore. La bambina è per il resto in buone condizioni generali e non vengono riferiti sintomi di accompagnamento. All'esame obiettivo è evidente una tumefazione di circa 3 cm di diametro in regione pretibiale, di consistenza dura, non dolorabile alla palpazione. La cute sovrastante è normale. Emocromo e indici di flogosi sono normali. L'ecografia vede una lesione ovoidale ipoecogena ma non è dirimente nel definire la natura della massa; viene pertanto eseguita una risonanza magnetica nucleare (RMN) della gamba che descrive una massa sottocutanea, ben delimitata rispetto ai piani circostanti e, a sorpresa, un'area midollare iperintensa riferibile a edema midollare in corrispondenza della lesione. La massa viene asportata chirurgicamente e l'esame istopatologico pone diagnosi di Granuloma Annulare Sottocutaneo (GAS). Il GAS è una lesione infiammatoria benigna e autolimitante, con analogie di decorso e istologia con il granuloma annulare superficiale. La localizzazione pretibiale è tipica, così come è tipica l'insorgenza in età prescolare. L'evoluzione è sempre verso la risoluzione spontanea, anche se in tempi lunghi, e la ricorrenza è possibile, anche in sedi diverse da quella primitiva. La comparsa improvvisa della tumefazione e la rapida crescita possono porre, come nel nostro caso, il problema della diagnosi differenziale con i tumori maligni possibili a questa età (rhabdomyosarcoma, neuroblastoma) ma l'assenza di segni di malattia sistemica e il riconoscimento delle tipicità del GAS (età e sede) orientano fortemente nella diagnosi. L'origine del GAS non è nota; tra le possibili ipotesi trova spazio quella del trauma, lieve e protratto, che funzionerebbe da innesco per la risposta infiammatoria locale. Nel nostro caso, a posteriori, i genitori ci hanno raccontato che la bimba aveva da poco ricevuto un triciclo e che spingendosi in avanti e puntando i piedi a terra sbatteva continuamente le gambe contro i pedali. Questo dato, anche se non può avere con certezza un nesso con la comparsa del GAS (e d'altra parte non poteva nemmeno far escludere la malignità), ha potuto spiegare il reperto midollare alla RMN.

### Bibliografia di riferimento

Cancado CG, Vale FR, Bacchi CE. Subcutaneous (deep) granuloma annulare in children: a possible mimicker of epithelioid sarcoma. *Fetal Pediatr Pathol* 2007;26(1):33-9.  
Grogg KL, Nascimento AG. Subcutaneous granuloma annulare in childhood: clinicopathologic features in 34 cases. *Pediatrics* 2001;107(3):E42.

## Una varicella con finale a sorpresa

S. Mazzone\*, V. Mandese\*, C. Cattelan\*, P. Paolucci\*, L. Iughetti\*  
 \*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia; °UO di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico, Modena

XY, 3 anni e mezzo, presentava da due giorni febbre fino a 39 °C, associata a esantema varicelliforme, trattato con paracetamolo e antistaminico, e da un giorno tumefazione occipitale dx, iperemica e dolente, in corrispondenza di una lesione da grattamento. Portato in Pronto Soccorso (PS), il bambino aveva parametri vitali nella norma, discrete condizioni generali, febbre. All'esame obiettivo si evidenziavano croste e vescicole diffuse, tumefazione iperemica e dolente in sede occipitale dx, associata a edema bilaterale del collo con intensa iperemia cutanea sovrastante, dolente alla palpazione lieve, deviazione del capo verso sx con linfoadenopatia laterocervicale e retronucleale. Gli esami ematici dimostravano neutrofilia relativa, rialzo degli indici di flogosi (PCR 5,71 mg/dl), assetto coagulativo lievemente alterato. Al bambino, ricoverato, veniva somministrata terapia antibiotica (ceftriaxone) e antinfiammatoria (ketorolac) ev, ma in seconda giornata si verificava un importante peggioramento del quadro locale e generale con iperpiressia e indici di flogosi in marcato aumento (PCR 19,11 mg/dl). Nel sospetto di fascite necrotizzante, in accordo con i colleghi ORL e l'infettivologo, si modificava la terapia ev con clindamicina, ampicillina + sulbactam e aciclovir e si eseguiva tomografia computerizzata (TC) al collo con m.d.c., che evidenziava ispessimento e scollamento delle fasce cervicali superficiale e prevertebrale dal lato di dx nelle logge posteriori del collo, confermando il sospetto clinico. Si procedeva quindi a intervento chirurgico immediato di cervicotomia bilaterale e a debridement chirurgico. L'analisi istologica mostrava linfonodi reattivi compatibili con infezione da varicella, mentre quella microbiologica era negativa.

La terapia antibiotica combinata veniva protratta fino a cinque giorni dopo negativizzazione degli indici di flogosi, per un totale di diciassette giorni. I controlli ORL seriati riscontravano regolare evoluzione della ferita chirurgica. Si dimetteva XY dopo diciotto giorni di degenza in buone condizioni generali. La fascite necrotizzante è una patologia grave e, se non trattata, rapidamente fatale, caratterizzata da necrosi dei tessuti molli, delle fasce e della cute sovrastante, che può portare a insufficienza multiorgano con shock settico (0,4-0,5 casi su 100.000, mortalità del 20-34%). Generalmente si verifica in seguito a inoculo di un batterio attraverso soluzioni di continuo della cute, determinando infezione profonda, edema, occlusione vascolare e necrosi. Si distinguono due forme: TIPO 1, secondaria a infezioni polimicrobiche da aerobi e anaerobi, e TIPO 2, secondaria a un'infezione da SBEGA (10% dei casi). La sua incidenza in pazienti affetti da varicella è rara. Clinicamente è caratterizzata da: febbre alta persistente, edema, eritema, dolore sproporzionato a livello locale, pseudoparalisi e, nelle forme più gravi, letargia, aspetto settico, ipotensione e tachicardia. La diagnosi è soprattutto clinica ed è generalmente tardiva, in quanto inizialmente i sintomi cutanei sono sfumati. Gli esami di laboratorio evidenziano leucocitosi, acidosi metabolica, iperglicemia e incremento della creatinina, nelle forme avanzate. L'imaging può essere di supporto e deve essere eseguito a conferma diagnostica, senza però comportare un ritardo nell'iter terapeutico. È importante iniziare tempestivamente una terapia antibiotica empirica a largo spettro, associata a debridement chirurgico per impedire la necrosi muscolare. La terapia deve essere proseguita fino alla scomparsa dei segni di infiammazione (generalmente quattordici giorni). Nelle forme di tipo 2, soprattutto nei pazienti più piccoli, può essere utile

la somministrazione di immunoglobuline ev. È stata riscontrata un'associazione tra fascite necrotizzante e assunzione di FANS in corso di varicella, forse legata al meccanismo di riduzione della chemiotassi dei granulociti o al ritardo di diagnosi per attenuazione dei sintomi da parte del farmaco. La fascite dev'essere sempre sospettata in pazienti con varicella che presentano dolore sproporzionato alla lesione cutanea, febbre persistente e scadimento delle condizioni generali.

## Quando la ferritina è troppa

F. Savina\*, T. Fedeli\*\*, G.M. Ferrari\*\*\*, C. Barboni\*\*\*, F. Dell'Acqua\*\*\*, M. Aricò°, P. Confalonieri°, R.M. Gaini°, A. Sala^, C. Rizzari^

\*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Parma; \*\*UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale FMBBM, Monza; \*\*\*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza; °Istituto Toscano Tumori, Firenze; °°UO di Chirurgia Maxillo-Facciale, AO "San Gerardo", Monza; °°°UO di Otorinolaringoiatria, AO "San Gerardo", Monza; ^ UO di Ematologia Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale "San Gerardo", Monza

**Case report** Riportiamo il caso di N.E. che all'età di 23 giorni veniva ricoverata presso un altro Centro per febbre persistente, difficoltà alla suzione, calo ponderale e distensione addominale. Nonostante la terapia antibiotica in atto si assisteva a un progressivo peggioramento delle condizioni cliniche e, a 42 giorni, la bambina presentava incremento della distensione addominale, iperpiressia ed epatopatia. Indagini microbiologiche e sierologiche sempre negative. La positività per *Klebsiella pneumoniae* all'urinocoltura induceva a modificare il trattamento in 45ª giornata con metronidazolo + meropenem. In 50ª giornata compariva pancitopenia rapidamente progressiva (Hb 8,9 g/dl, GB 6110/mm<sup>3</sup>, con N=917/mm<sup>3</sup>, PLT 10.000/mm<sup>3</sup>). Contestualmente si assisteva a un ulteriore rapido peggioramento delle condizioni cliniche, associato a peggioramento degli indici di funzionalità epatica, ipoalbuminemia (2,2 g/dl), ipertrigliceridemia (300 mg/dl) e a una gravissima alterazione dell'assetto coagulativo (APTT 95, PT 131 sec, fibrinogeno 0 mg/dl). Nel sospetto di malattia emolinfoproliferativa, la lattante all'età di 51 giorni veniva trasferita presso l'Ospedale di Monza dove, vista l'età, veniva contestualmente presa in carico dai medici della TIN e dell'Ematologia Pediatrica. All'ingresso la piccola appariva cachettica, in condizioni generali critiche. Presentava epatosplenomegalia all'OT e ascite. Necessitava di supporto ventilatorio e nutrizionale. Nel sospetto di sindrome da attivazione macrofagica veniva effettuato dosaggio della ferritina, risultata 81.602 ng/ml. L'aspirato midollare mostrava assenza di megacariociti ma non ulteriori rilievi patologici. Veniva subito intrapresa terapia con desametasone (10 mg/m<sup>2</sup>/die) ed etoposide (150 mg/m<sup>2</sup>/sett). Veniva effettuata indagine genetica, i cui risultati successivamente avrebbero permesso di confermare definitivamente la diagnosi di linfoistiocitosi emofagocitica familiare (HLH), sottotipo 5, da deficit di STXBP2.

Il trattamento risultava efficace, con progressiva riduzione dell'organomegalia, della pancitopenia e della febbre, sospensione del supporto trasfusionale e riduzione della ferritina. Il quadro si complicava però a 61 giorni per comparsa di lesione necrotica destrutturata facciale da *Aspergillus flavus*, associata ad addensamento polmonare, che venivano trattati con amfotericina B liposomiale ev ad alte dosi e due interventi di curettage chirurgico al volto. A 82 giorni si assisteva a ripresa di febbre e ricomparsa di pancitopenia in corso di terapia; veniva pertanto intrapreso trattamento con desa-

metasone (20 mg/m<sup>2</sup>/die) e siero antilinfocitario di coniglio (rATG, 5 mg/kg/die) per cinque giorni, con nuovo miglioramento delle condizioni cliniche. Dopo due settimane dal termine del trattamento si assisteva a nuova ricomparsa di febbre, opistotono marcato e incremento del fabbisogno trasfusionale. Persistevano la polmonite e la lesione necrotica facciale da *Aspergillus flavus*, con schisi palatale e impossibilità all'alimentazione. Nonostante tutti i provvedimenti attuati si assisteva all'exitus della paziente per progressione della malattia all'età di 4 mesi e mezzo. L'ultimo valore di ferritina disponibile era 620.486 ng/ml.

**Commento** La HLH è una sindrome caratterizzata da disregolazione della risposta immunitaria, con iperattivazione costituzionale di linfociti T e macrofagi. Questa patologia presenta un'incidenza di 1:50.000 nati. Si distinguono forme primarie, su base familiare, e forme secondarie conseguenti a immunodeficienza, eventi infettivi o neoplasie. Clinicamente possono comparire febbre, pancitopenia, citolisi epatica, ipertrigliceridemia, coagulopatia, associate ad alterazioni neurologiche. La diagnosi si basa su criteri clinici e laboratoristici, spesso con alterazioni dei meccanismi immunologici che regolano la risposta alle infezioni. Il trattamento iniziale consiste essenzialmente nella somministrazione di alte dosi di desametasone e di farmaci immunosoppressivi, da intraprendersi assai precocemente, anche quando non sono completamente disponibili dati di conferma diagnostica. L'HLH è infatti spesso da considerarsi una vera e propria emergenza ematologica, vista l'alta mortalità iniziale dovuta alla rapida progressione della malattia. Nel 60% dei casi si riscontrano figure di emofagocitosi all'aspirato midollare o in altre sedi (SNC, milza, fegato, linfonodi). La conferma per le forme familiari è data da una approfondita analisi genetica eseguibile in centri specializzati, mentre le forme secondarie che rispondono al trattamento immunosoppressivo, e non presentano alcuna riattivazione a distanza, possono guarire definitivamente nella maggior parte dei casi. Le forme secondarie che non rispondono al trattamento iniziale (o che si riattivano a distanza di tempo) e le forme familiari devono essere sottoposte, dopo la fase iniziale di immunosoppressione, a un trapianto di cellule staminali ematopoietiche con guarigione quantificabile in circa il 50-60% dei casi.

## Una bambina di 8 mesi con febbre di lunga durata e vomito

Elisa Panontin, Massimo Maschio  
Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo-Garofolo", Trieste

Kristina, lattante di 8 mesi, è giunta alla nostra attenzione per una febbre di lunga durata. La sua storia era iniziata una settimana prima con la comparsa di febbre elevata, associata a qualche scarica diarroica. A distanza di quattro giorni dall'esordio della febbre è stata diagnosticata un'infezione delle vie urinarie (con isolamento all'urinocoltura di *Escherichia coli* con carica > 10<sup>6</sup>) trattata con ceftibutene senza però ottenere lo sfebbramento (ma nemmeno la negativizzazione dell'esame urine) a distanza di 72 ore. È stata dunque avviata una terapia antibiotica endovenosa con tobramicina, antibiotico al quale il germe isolato risultava sensibile, con negativizzazione dell'urinocoltura ma persistenza della febbre. Per escludere la presenza di una complicanza (ascesso renale/nefrite lobare) è stata eseguita una risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'addome che è risultata completamente negativa. Nel frattempo la bambina si manteneva in ottime condizioni generali ed era completamente asintomatica. Gli esami ematici mostravano una leucocitosi mista e una marcata elevazione della VES (120 mm/h) con PCR mossa. A questo punto ci si trovava di fronte a una lattante con febbre di lunga durata senza segno di localizzazione, per cui anda-

va dimenticata l'infezione delle vie urinarie e di conseguenza veniva avviato l'iter diagnostico della febbre "Senza Altra Indicazione" (SAI). Nel frattempo però le condizioni generali della bambina peggioravano: diventava progressivamente sempre più irritabile e cominciava a vomitare. Non aveva altri segni di ipertensione endocranica e nemmeno una fontanella bombée, ma il quadro clinico era molto suggestivo di un'infezione endocranica (ascesso cerebrale?). Prima di eseguire la RMN dell'encefalo però è stata richiesta una "banale" radiografia del torace che di per sé è risultata essere diagnostica: Kristina ha una tubercolosi miliare, ed essendo entrata nel secondo settenario di malattia potrebbe avere anche una localizzazione cerebrale che spiegherebbe anche il vomito e lo scadimento delle condizioni generali. La RMN dell'encefalo lo confermava: leptomeningite alla base e tubercoli non caseificati sparsi alla giunzione tra sostanza bianca e sostanza grigia. Mentre venivano eseguiti Mantoux e Quantiferon veniva avviata anche la terapia antitubercolare con quattro farmaci (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo) e da subito anche la terapia steroidea, come da linee guida nella tubercolosi miliare con interessamento cerebrale. Nel frattempo Mantoux e Quantiferon sono risultati entrambi positivi, ripetutamente negativa invece la ricerca diretta del bacillo di Koch (BK) su aspirato ipofaringeo e gastrico.

La bambina ha origini serbe (entrambi i genitori) e dall'anamnesi è poi emerso che vive con il nonno paterno che soffre di una tosse cronica da sei mesi, con una radiografia che risulterà in un secondo momento positiva per la presenza di caverne multiple, e con un escreato positivo per BK. A distanza di due giorni dall'avvio della terapia la bambina non ha presentato più episodi di vomito e dopo dieci giorni si è completamente sfebbrata.

La tubercolosi non è più una malattia rara né "d'altri tempi" alle nostre latitudini: con l'aumento in particolare dei flussi migratori dai Paesi in via di sviluppo e dei livelli di povertà, è una malattia che va pensata ed esclusa di fronte a una febbre non spiegata. Nella maggior parte dei casi i bambini vengono infettati da un contatto familiare. La forma miliare è più frequente nei bambini di età inferiore ai 5 anni e il coinvolgimento del sistema nervoso centrale si ha nel 20-40% dei casi. Tale localizzazione si complica spesso con idrocefalo e paralisi dei nervi cranici (dovuta all'organizzazione dell'essudato che tipicamente si localizza alla base cranica), arterite cerebrale ed epilessia. La forma disseminata dà un'anergia nella maggior parte di casi quindi una Mantoux o un Quantiferon negativi non devono indurre l'abbandono del sospetto diagnostico. La terapia delle forme disseminate con coinvolgimento cerebrale prevede quattro farmaci antitubercolari e la durata, maggiore rispetto alle altre forme, è di almeno nove-dodici mesi. Lo steroide riduce mortalità e sequele neurologiche a lungo termine; lo schema più usato prevede l'utilizzo del prednisone a 2 mg/kg diviso in due dosi giornaliere, a dose piena per quattro-sei settimane, seguito da un lento scalo. Questo caso è istruttivo perché ci ricorda di fare sempre le cose semplici all'inizio, come la radiografia del torace in una febbre SAI che dura a lungo, anche con obiettività toracica negativa. È istruttivo anche perché una febbre lunga con un vomito di sospetta origine centrale in un bambino proveniente da una zona a rischio deve obbligatoriamente far pensare a una TBC disseminata con coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

### Bibliografia di riferimento

Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF, et al. Nelson Textbook of Pediatrics, 19 Ed. Saunders, 2011.  
Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007;8(2):107-17.  
NICE clinical guideline: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. March 2011.