

CASO CLINICO INTERATTIVO

Una bambina con artrite reumatoide sistemica e febbre: è una ricaduta?

di C. Oretti, M. Maschio, M. Lazzerini

Clinica Pediatrica, IRRCCS Burlo Garofolo, Università di Trieste

Indirizzo per corrispondenza: marzia_lazzerini@libero.it

1 | 2 | 3 | 4

La nostra prima ipotesi è quella di una Sindrome d'Attivazione Macrofagica (MAS) secondaria all'AIGS o ad una infezione. Questa ipotesi era ragionevole in quanto vi erano elementi clinici e di laboratorio che rientravano tra i criteri definiti per la diagnosi di MAS, ed in particolare: a) la citopenia (che deve interessare due delle tre linee del sangue periferico; nel nostro caso era presente leucopenia e piastrinopenia); b) l'ipertrigliceridemia; c) l'ipofibrinogenemia; d) la febbre; e) la splenomegalia.

Era inoltre presente un aumento della ferritinemia che anche se non rientra tra i criteri diagnostici codificati della MAS, è fortemente suggestiva, al pari dell'aumento delle transaminasi. La diagnosi di MAS ha tra i criteri di diagnosi la non evidenza di malignità (assolutamente da escludere nel nostro caso).

Vediamo più da vicino che cosa è la MAS.

La Sindrome d'attivazione macrofagica (MAS) può presentarsi a qualsiasi età e si manifesta con febbre elevata, anemia associata a epatosplenomegalia e linfadenopatia; può esserci perdita di peso ed irritabilità. Può esserci un interessamento del SNC (meningite asettica, presenza nel liquor di macrofagi con le stesse caratteristiche di quelli che si riscontrano nel midollo osseo o in circolo). A livello laboratoristico si riscontra citopenia, iperlipidemia (ipertrigliceridemia), ipofibrinogenemia, iperferritinemia, elevazione degli enzimi di funzionalità epatica, elevazione sierica del recettore per IL2 rilasciato dai linfociti attivati. Non tutti i pazienti hanno all'esordio i sintomi clinici o di laboratorio riconosciuti per formalizzare la diagnosi

Inizialmente riconosciute come una sindrome associata all'AIG, si ritiene che di fatto la MAS sia un'istiocitosi di classe II di tipo secondario. Le istiocitosi dell'infanzia costituiscono un gruppo di disordini proliferativi estremamente eterogeneo sul piano clinico, caratterizzato da infiltrazioni e accumulo di cellule del sistema reticolo endoteliale (sistema monolitico-macrofagico) nei tessuti coinvolti. Si distinguono tre gruppi: - istiocitosi di classe I, dette istiocitosi di Langherans in relazione alla presenza di una proliferazione clonale delle cellule della linea dei monociti con le caratteristiche immunofenotipiche delle cellule di Langerhans; - istiocitosi di classe II, caratterizzate

dall'accumulo di macrofagi fagocitici - istiocitosi di classe III, in cui includiamo patologie maligne delle cellule della linea monolito-macrofagica (leucemia monolitica acuta, proliferazione neoplastica delle cellule con caratteristiche di monoliti/macrofagi o dei loro precursori).

Le istiocitosi di classe II si distinguono in

- una forma familiare (Linfoistocitosi Eritrofagica Familiare)
- forme secondarie (Sindromi Emofagocitiche secondarie)
- forme minori (M. di Rosai-Dorfman)

In ogni caso la cellula caratteristica dell'istiocitosi di classe II sono macrofagi con attività ematofagica. Nelle forme familiari la reazione istiocitica è in relazione ad un difetto genetico di regolazione (nella maggior parte a carico delle cellule natural killer o dell'espressione delle perforine intracitoplasmatiche). L'esordio è più tipicamente entro i 18 mesi, ma sono possibili anche casi tardivi. L'ereditarietà è autosomica recessiva, ma una buona parte dei casi familiari presentano difetti unici o non ancora categorizzati. Nelle forme secondarie (l'ipotesi del nostro caso) un agente infettivo (virus, batteri, funghi o parassiti) o alterazioni citochimiche protratte determinano una reazione istiocitica aberrante.

La distinzione tra forme primarie e secondarie è importante a fini prognostici (buona prognosi per le forme secondarie, alta mortalità per le forme primarie anche se trattate) e per decidere il trattamento (chemioterapia con etoposide e desametasone nelle forme familiari). Clinicamente ed istologicamente le forme secondarie non sono distinguibili dalle forme congenite. Gli esami utili sono: a) l'analisi dell'attività delle cellule natural killer (sempre alterata nelle forme familiari, alterazioni solo transitorie nelle forme secondarie). b) Il dosaggio delle perforine intracitoplasmatiche (assenti nel 20-40% dei casi delle forme familiari, in questi casi utile ricercare mutazioni del gene delle perforine)

La diagnosi di MAS in corso di AIG può essere insidiosa, poiché alcune delle caratteristiche della sindrome, come febbre, splenomegalia ed anemia, sono comuni anche ad una ricaduta di AIG. La presenza di citopenia, elevazione delle transaminasi e dei trigliceridi, l'ipofibrinogenemia sono possibili marker per la diagnosi.

Il trattamento della MAS non è completamente standardizzato. Si ritiene in base all'esperienza acquisita fin'ora che la prognosi della MAS secondaria ad attivazione immunologica (AIG) o postinfettive sia migliore rispetto a quella della l'istiocitosi primitive (10% di mortalità nella maggiore casistica pediatrica esistente, Prieur 2001). Tuttavia la condizione è ancora poco nota, ed in altre casistiche retrospettive la prognosi si è dimostrata molto più

infausta (Dhote 2003, Chen 2004). Gli steroidi sono considerati la terapia di prima linea (efficacia del 75% come singolo agente nella casistica francese Prieur 2001). La ciclosporina ha dimostrato efficacia nei casi non responsivi. A differenza dall'adulto nei casi pediatrici non sembra esserci risposta alle Immunoglobuline EV. In un report recente l'etanercept sui è dimostrata un'efficace terapia adiuvante (Ravelli 2002).

Nell'ipotesi di MAS, come confermereste la diagnosi? -
Con uno striscio periferico - Con un aspirato midollare - Con una biopsia di fegato o milza - Con i test di proliferazione cellulare