

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XV

Dicembre 2012

numero 10

CASO CONTRIBUTIVO

Quando il dolore osseo viene... dal sangue

Lorenzo Mambelli¹, Lucia Marangio¹, Luana Pini², Iole Augusta Venturi², Marina Poli³, Onofrio Donzelli⁴, Federico Marchetti²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ferrara; ²UOC di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera di Ravenna; ³Pediatria di Libera Scelta, AUSL di Ravenna; ⁴UO di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Indirizzo per corrispondenza: lorenzo.mam@libero.it

When bone pain comes from... the blood

Key words

Abstract

The paper describes the case of an 8-year-old Moroccan girl who presented with recurrent multi-focal bone pains associated with negative flogosis indexes and standard radiological exams. The magnetic resonance exam of her thighbones showed a multi-focal inflammation; bone biopsy showed that the inflammation was aseptic and secondary to an osteonecrosis caused by vaso-occlusive crisis. After the haemoglobin electrophoresis performed in consideration of the persistent evidence of a mild microcytic anaemia with anisocytosis, the diagnosis was of thalasso-drepanocytosis. Thalasso-drepanocytosis is one of the sickle cell syndromes characterised by heterozygosis associated with thalassaemic haemoglobinopathy. It can be clinically similar to homozygote drepanocytosis and therefore it needs the same therapeutic approach and follow-up. The case highlights the importance of thinking about sickle cell crisis, also in absence of important anaemization, when foreign patients coming from world's endemic areas for thalassaemic haemoglobinopathy present with recurrent bone pains.

ABSTRACT

Presentiamo il caso di una bambina di 8 anni di origine marocchina che giunge alla nostra attenzione per la comparsa di dolori ossei ricorrenti multifocali in apiressia associati a negatività degli indici di flogosi e degli esami radiologici standard. L'esame RMN dei due femori evidenzia un quadro infiammatorio multifocale che risulta essere di carattere asettico alla biopsia ossea e che si rivela secondario ad una osteonecrosi da crisi vasoocclusiva. La diagnosi è di una talassodrepanocitosi condizione emersa all'elettroforesi emoglobinica eseguita in considerazione del riscontro persistente (sia in corso di crisi che nei periodi intercritici) di una lieve anemia microcitica (Hb media 11 g/dl) con anisocitosi allo striscio periferico.

La talassodrepanocitosi è una delle sindromi falcemizzanti caratterizzate da una condizione di eterozigosi per il trait falcemico associata ad un'emoglobinopatia talassemica. Può essere clinicamente affine ad una drepanocitosi omozigote e richiede pertanto il medesimo approccio terapeutico e di follow-up.

Il caso descritto evidenzia l'importanza di pensare, in caso di dolori ossei con carattere di ricorrenza in pazienti stranieri provenienti da aree del mondo endemiche per le emoglobinopatie talassemiche, ad una possibile causa da crisi falcemiche, anche in assenza di una importante anemizzazione.

CASO CLINICO

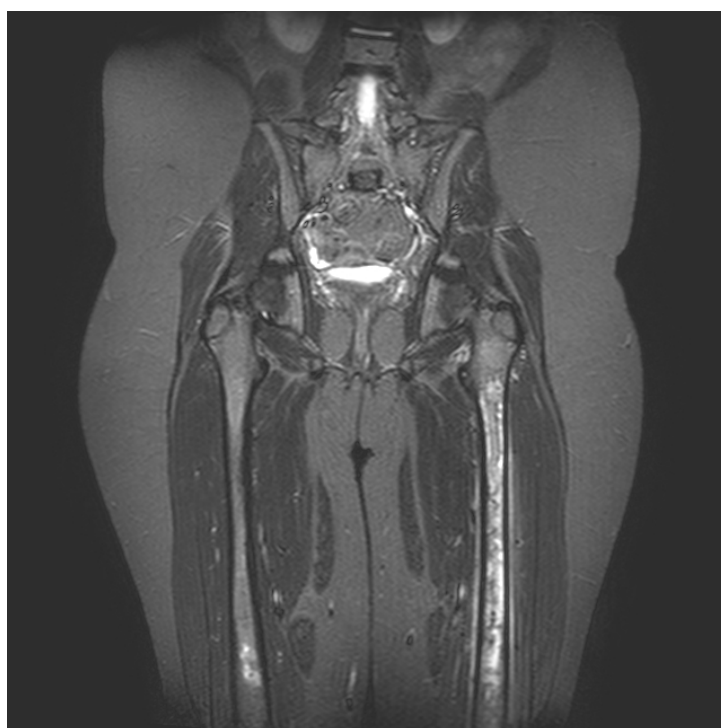
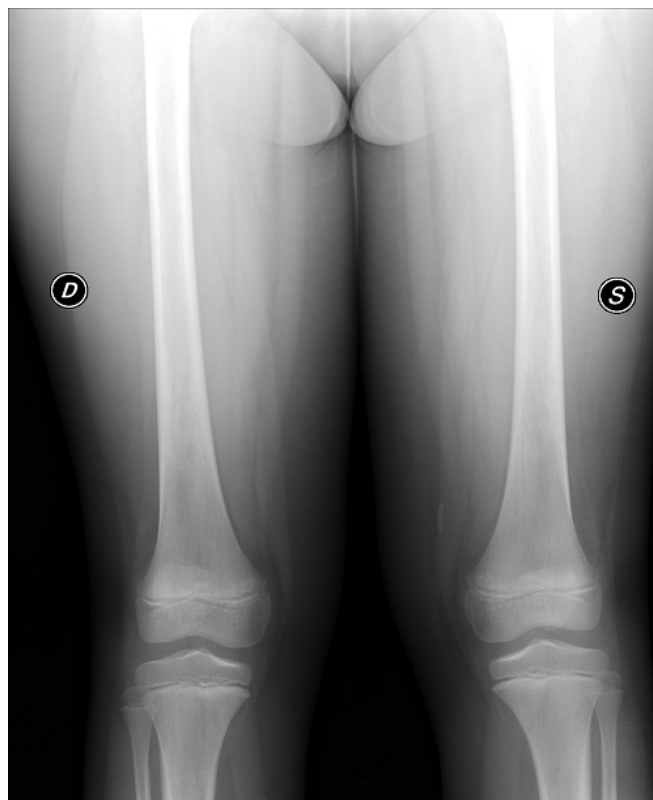
Y. è una bambina marocchina di 8 anni che giunge alla nostra attenzione per dolori ricorrenti da un anno localizzati alla porzione distale della coscia sinistra, in alcuni episodi anche a carico della coscia controlaterale e degli arti superiori; buona risposta alla terapia antidolorifica e tipica risoluzione spontanea degli episodi in 2-3 giorni. Anamnesi familiare e patologica remota apparentemente negative per elementi di rilievo (padre con diabete mellito insulino-dipendente).

Negativa la radiografia delle sedi interessate dal dolore (*Figura 1a*), agli esami ematici enzimi muscolari nella norma e riscontro esclusivo di un incostante lieve rialzo degli indici di flogosi (PCR max 33 mg/l). All'emocromo GB 6.650 (N 52%, L 30%, M 11%), Hb 10,9 g/dl, MCV 63,5 fl, MCH 22,5 pg, RDW 15% e allo striscio periferico riscontro di un'anisocitosi con emazie a bersaglio. Reticolociti 26 per mille.

Al momento della nostra valutazione il dolore è di intensità tale da compromettere la deambulazione e si associa ad un lieve arrossamento della cute a livello dell'estremità distale della coscia sinistra; si riscontra una sostanziale negatività degli indici di flogosi (PCR 8 mg/l, VES 5, fibrinogeno 410 mg/dl) e l'emocromo appare sovrapponibile a quello eseguito precedentemente. Non epatosplenomegalia alla palpazione addominale. Negative la radiografia del torace e l'ecografia addominale (in particolare non evidenza di litiasi colecistica). Intradermoreazione secondo Mantoux negativa.

Come nelle altre occasioni l'episodio si autolimita in 48-72 ore ed il dolore, di carattere multifocale, più intenso e frequente all'arto inferiore sinistro, sembra essere a partenza ossea.

Viene quindi eseguita la RMN del bacino e di entrambi i femori che mostra un quadro infiammatorio periostale e, bilateralmente, della spongiosa, evidenti questi ultimi come aree disomogenee di elevato segnale ad aspetto di strie longitudinali (*Figura 1b*).

*1a 1b***Figura 1.**

a. Rx femori eseguita in corso di crisi dolorosa ossea, negativa per alterazioni della diafanità di corticale e midollare.

b. RMN femori eseguita durante periodo intercritico con evidenti aree disomogenee di elevato segnale ad aspetto di strie longitudinali in sede periostale e, anche a livello del femore

destro (sede di pregressi episodi dolorosi), della spongiosa

Alla biopsia ossea si conferma un quadro di infiammazione cronica asettica (escluse invece ipotetiche cause tumorali). In considerazione della ricorrenza dei sintomi e del carattere migrante viene inizialmente sospettata un'osteomielite cronica multifocale ricorrente, infiammazione ossea non batterica,

idiopatica, a carico prevalentemente delle metafisi delle ossa lunghe, che può associarsi (anche se non frequentemente) ad una negatività di indici di flogosi.

Sulla base delle caratteristiche di imaging delle lesioni e del quadro istologico viene però riconsiderato il dato della lieve anemia microcitica, dell'anisocitosi e dell'aumento dei reticolociti, per cui viene eseguita elettroforesi dell'Hb con riscontro di un quadro di talassodrepanocitosi HbS/ β + (HbA2 5,6%, HbF 5,7%, HbS 62%) secondario all'associazione di un trait falciforme paterno (HbA2 ed HbF normali, HbS 35%) e di un trait β -talassemico materno (HbA2 5,5%, HbF 3,1%) (attualmente in corso la ricerca delle mutazioni dei geni beta-globinici).

Viene quindi impostata terapia con idrossiurea al dosaggio di 10/mg/kg/die (con controlli periodici dell'assetto emoglobinico ed epato-renale).

Il quadro osseo cronico ricorrente e multifocale presentato è pertanto riconducibile ai foci di necrosi da crisi vaso-occlusive falcemiche.

DISCUSSIONE

La talassodrepanocitosi (microdrepanocitosi, "Sickle-Thal" nella letteratura anglosassone) è un'emoglobinopatia scoperta e descritta da Silvestroni e Bianco nel 1944 caratterizzata dalla presenza contemporanea di un trait drepanocitico e di un trait talassemico e quindi di un contemporaneo difetto qualitativo e quantitativo dell'emoglobina.

Frequente soprattutto nell'Africa centro-occidentale, nel sud dell'Arabia e in alcune zone di Italia, Spagna e Grecia (la prevalenza di portatori del tratto drepanocitico nei 25 stati europei è di 1/150, in Africa centrale e occidentale è pari al 15-25%, nelle Antille francesi al 10-15% e nell'area del Mediterraneo a 1-15%), è caratterizzata da un quadro clinico simile a quello della drepanocitosi omozigote, sebbene possa essere più lieve in caso di deficit non completo delle catene beta-globiniche. Il quadro ematologico, in particolare, presenta tipicamente i caratteri dell'anemia microcitica con ridotto volume globulare medio, ridotto contenuto emoglobinico ed alterazioni morfologiche delle emazie affini a quelle riscontrabili nel semplice trait-talassemico, sebbene in alcune condizioni possa anche osservarsi la caratteristica deformazione a falce.

Il decorso di questa e delle altre cosiddette "sindromi falcemicizzanti", caratterizzate dalla eterozigosi composta di un trait drepanocitico con un altro difetto qualitativo o quantitativo della sintesi delle catene globiniche, appare però affine a quello della malattia drepanocitica omozigote; una eccezione è rappresentata però dai casi in cui si associa un trait beta-talassemico lieve o l'aplotipo HbS Benin (aplotipo di HbS associato ad un difetto falcizzante più lieve), entrambi frequenti soprattutto in Sicilia.

Nella nostra bambina non si sono riscontrate né una franca anemia, anche in corso di crisi falcemiche vaso-occlusive, né manifestazioni cliniche fino all'età di 7 anni; la comparsa di crisi ricorrenti di osteonecrosi rappresenta però ovviamente un chiaro carattere di gravità della condizione.

La terapia in questi casi ricalca fondamentalmente quella prevista per le anemie drepanocitiche: idrossiurea (induzione della produzione di HbF) in caso di crisi dolorose ricorrenti (>2 all'anno) o sindromi toraciche ricorrenti severe, terapia trasfusionale cronica (preferibile la procedura di exsangui-notrasfusione) prevalentemente nella prevenzione dello stroke nei pazienti a rischio (alta velocità di flusso al Doppler transcranico).

Nel *Box 1* è riportato in sintesi l'attuale protocollo di follow-up e gestione terapeutica stilato dall'AIEOP nel 2012 per i bambini con anemia falciforme, anche per le forme di eterozigosi composta S- β .

Nel caso della nostra paziente, nonostante l'esordio tardivo e l'anemia lieve, è stata impostata terapia con idrossiurea al dosaggio di 10/mg/kg/die (attualmente stabile, incrementabile fino a 35 mg/kg/die) in considerazione della ricorrenza delle crisi dolorose.

Il caso descritto vuole pertanto sottolineare come, in caso di crisi dolorose ossee ricorrenti, soprattutto in un paziente originario delle sopradette aree endemiche per il tratto drepanocitico, se è presente una microcitemia anche in assenza di importante anemia sia opportuna l'esecuzione di una analisi dell'emoglobina mediante cromatografia HPLC, allo scopo di individuare la presenza di eventuali varianti che possano causare falcizzazione.

- **Profilassi penicillinica delle infezioni pneumococciche invasive:** benzilpenicillina benzatina intramuscolare ogni 21 giorni al dosaggio di 600.000 U bambini < 6 anni e di 1.200.000 U nei pazienti > 6anni, indicata a partire dal II mese di vita per tutta la vita (indicazione assoluta esclusivamente per i primi 5 anni di vita vista l'efficacia dimostrata dell'immunizzazione con vaccino coniugato). Utilizzabile anche l'**amoxicillina orale** (mancata disponibilità in Italia della formulazione orale di penicillina ed importante dolore secondario alle iniezioni intramuscolari di benzilpenicillina): 20 mg/kg/die (max 250 mg/die) in due somministrazioni (indicazione "prudenziale" in attesa di maggiori evidenze scientifiche su dosaggio e numero di somministrazioni giornaliere).
- **Prevenzione degli eventi cerebrovascolari:** Doppler transcranico annuale nei pazienti dai 2 ai 16 anni (incremento annuo del rischio di stroke pari all'1% ed al 10-13% nei pazienti con velocità a livello della cerebrale media superiori ai 200 cm/sec). Indicazione all'angio-RMN in caso di esame Doppler patologico.
- **Acido folico:** 1 mg/die per os
- **Terapia trasfusionale:** terapia cronica volta alla prevenzione di alcune complicanze e della loro evoluzione, mira al mantenimento di livelli di Hb pretrasfusionale pari a 9-10 g/dl e livelli di HbS $\leq$ 30-50%. Rischi: generici (prevalentemente infettivi) e specifici (iperviscosità, sovraccarico marziale, alloimmunizzazione).
- **Idrossiurea:** 10 mg/kg/die, incrementabile di 5mg/Kg/die ogni 4 settimane fino a un max di 35 mg/Kg/die in assenza di risposta clinica ed ematologica (controlli clinici ed ematologici ogni 6-8 settimane al raggiungimento di un dosaggio di idrossiurea terapeutico e non tossico). Aumento dell'HbF

tardivo (miglior indicatore di compliance al trattamento è il rapido aumento dell'MCV) con valori massimi raggiunti dopo circa 6 mesi. Indicazioni: crisi dolorose ricorrenti, sindrome acuta polmonare ricorrente e/o un singolo episodio grave, dattilite, ipertensione polmonare, anemia cronica sintomatica e/o grave, prevenzione primaria dello stroke in pazienti con alta velocità di flusso al TCD (> 200 cm/sec) in cui il regime trasfusionale non sia attuabile, prevenzione secondaria dello stroke nei pazienti in cui il regime trasfusionale non sia attuabile (allo immunizzazione, non-compliance al regime trasfusionale o alla terapia ferrochelante).

- **Terapia ferrochelante:** deferasirox per os (maggiore compliance) o deferoxamina in infusione sottocutanea lenta (scarsa compliance) indicati in caso di sovraccarico marziale secondario alla terapia trasfusionale cronica (ferritina sierica persistentemente > 1000 ng/ml e carico trasfusionale cumulativo ≥ 120 cc/kg di emazie concentrate o 20 trasfusioni).
- **Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche:** indicato in caso di stroke, crisi dolorose acute o sindromi toraciche acute ricorrenti non responsive al trattamento con idrossiurea, retinopatia proliferativa bilaterale (o deficit visivo maggiore ad un singolo occhio), osteonecrosi in sedi multiple, altra complicanza d'organo potenzialmente evolutiva e/o invalidante, alloimmunizzazione alle trasfusioni eritrocitarie, impossibilità ad aderire ai trattamenti medici proposti.

Box 1. Sintesi delle Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica (AIEOP 2012)

Bibliografia di riferimento

- Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. 2011:1663-70.
- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP), Gruppo di Lavoro "Patologia del globulo rosso". Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. 2012. http://www.aieop.org/files/files_htmlarea/tutto%20giu12.pdf
- Bender MA, Hobbs W. SickCell Disease. GeneReviews. Last revision 2012.
- Steinberg MH. Management of Sick Cell Disease. N Engl J Med 1999;340:1021-30.
- Winfred C. Wang. Sick Cell Anemia and other Sickling Syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology, XII edition, Vol 1 (Greer J.P.). 2008:1038-82.
- Milner PF et al. Sick cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med 1991; 325:1476-81.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. Lancet 2010;376(9757):2018-31.
- Orah S, Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sick cell anemia. N Engl J Med. 2008;358(13):1362-9.
- Lazzerini M, Rabusin M. L'anemia falciforme. Medico e Bambino 2006;25(4):223-34.

Il testo completo delle Raccomandazioni AIEOP è disponibile al seguente indirizzo: http://www.aieop.org/files/files_htmlarea/tutto%20giu12.pdf