

MeB – Pagine Elettroniche

Volume I

Novembre 1998

numero 9

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Una splenomegalia febbrile con neutropenia

Cristiana Malorgio

Clinica Pediatrica dell'Università di Trieste, IRCCS "Burlo Garofolo"

Febrile splenomegaly with neutropenia

Abstract

The case Un bambino di 5 anni si presenta con febbre da una settimana, che non risponde a un trattamento con amoxicilina, conservando uno stato generale buono, ma con la presenza di epatosplenomegalia. Hb 8g/dL, GB 3,500 (N 35%, L 60%, M 5%), PLT 88.000, VES 96, CRP 4,5%_{mL}; Mono test negativo, Mantoux negativa, midollo senza segni di infiltrazione blastica.

Il Problema Esaurite le diagnosi di prima battuta, quali sono le ipotesi che restano? **La soluzione** Si sono rivelati essenziali il dosaggio delle IgG (3050 mg/dL) molto suggestivo di Leishmaniosi e la individuazione delle *Leishmaniae* nel midollo. **Il contributo** L'effetto rapido e risolutivo della nuova terapia con Ambisome.

IL CASO

Filippo C., 4 anni, storia precedente negativa.

4 gg. di febbre sui 38°; terapia antipiretica.

Visita pediatrica, non obbiettività significativa. Amoxicillina 50 mg/kg/die. Nessun effetto, temperatura febbrile in salita (38°-39°C), specie notturna. Non malessere.

Al 10° giorno di febbre il quadro clinico si è modificato: nulla a carico delle vie respiratorie e del cuore; è comparsa però una splenomegalia importante (4 cm.); anche il fegato è ingrossato (5 cm.) e forse indurito; non linfadenopatia periferica; vengono fatti alcuni esami:

Hb 8g/dL, GB 3.500 (N35% EO%L6O%M5%), PLT 88.000, VES 96, CRP 4,5 mg/dL, TGO 38, TGP 58.

IL PROBLEMA

Il problema è, naturalmente, prima di tutto diagnostico. Cosa pensate che possa avere? Avreste fatto altri esami?

Il pediatra ha pensato di ricoverare il bambino. Giusto. Febbre non spiegata da 10 gg.; preoccupanti modificazioni ematologiche.

IN OSPEDALE (siamo all'11° giorno) l'esame emocromocitometrico conferma i dati del primo esame (anemia, piastrinopenia, neutropenia). In aggiunta si documenta la presenza

(20%) di cellule di Downey tipo I, II, III, in circolo, indicate come LUC alla conta elettronica, una moderata reticolocitosi (2,2%), un aumento di LDH (870) senza aumento del rapporto tra H1 e H3.

Si pensa (febbre, splenomegalia) alla mononucleosi. Stanno contro il quadro ematologico (ma una piastrinopenia e, più raramente, una neutropenia autoimmuni possono essere presenti) e l'assenza di angina. L'altra ipotesi è quella della leucemia (splenomegalia, neutropenia, piastrinopenia) anche se, in una forma sistemica, la splenomegalia si dovrebbe associare a una pur modesta linfadenopatia. Molto più deboli (febbre da 10 gg. non spiegata) sono le ipotesi di una tubercolosi (perché l'epatosplenomegalia?), di una bartonellosi, di una infezione da Parvovirus B19 (anemia, neutropenia, piastrinopenia).

Si eseguono comunque un Mono-test (negativo), una Mantoux (negativa), un'emocultura (negativa) un puntato midollare che mostra una cellularità adeguata, con un moderato eccesso di cellule reticoloendoteliali mature con atteggiamenti di fagocitosi, ma senza infiltrazione blastica, un dosaggio degli anticorpi IgG e IgM per la Bartonella (negativi), e una ecografia epatosplenica, non contributiva, per la ricerca di eventuali granulomi da Bartonella. Il bambino fa un'epistassi che preoccupa un po'; ma, a parte la moderata piastrinopenia, non sono presenti turbe dell'emostasi.

L'EVOLUZIONE DEL PROBLEMA

Come procedereste? A che tipo di malattia pensate? Avreste altri esami da proporre? Oppure proponete un trattamento ex-adjuvantibus?

Le giornate successive (12°,13°), passate in attesa degli esami non portano a rilievi significativi. La febbre persiste, a puntate; la CRP diminuisce (2,5 mg/dL); il quadro ematologico resta stazionario o in lieve peggioramento (Hb 7,5) B3100, N21%, EO%, L79%, M4%, LUC6%, il test di Coombs è negativo. Il bambino sta benino; e si pensa di rimandarlo a casa, con l'ipotesi provvisoria di una mononucleosi infettiva o di una sindrome mononucleosica da CMV o da altro virus, in attesa di guarigione o di illuminazione, e della risposta di altri esami sierologici (per EBV, per HIV, per CMV, per tifo e brucella).

A CASA, si sfebbra per un giorno, poi la temperatura riprende. Il pediatra, dopo averlo visitato senza nuovi riscontri e dopo averci risentiti al telefono, tenta un trattamento corticosteroideo breve (prednisone 1 mg/kg). Il bambino si sfebbra, ma dopo la sospensione del prednisone la temperatura si rialza, alla ripresa del prednisone, si sfebbra nuovamente. Sono passati 16 giorni dall'inizio della malattia, e 6 gg. dal primo ricovero. Il piccolo rientra per un controllo; è pallido; la milza è cresciuta ancora di volume (6 cm. dall'arcata).

IN OSPEDALE, al 17° giorno:

Hb 7,3 g/dL, GB2600, N8%, EO%, L77%, M5%, LUC10%, PLT 108.000; **IgG 3200 mg/dL**, IgA 340mg/dL; IgM 290 mg/dL; TGO60, TGP65; Gamma GT11; Trigliceridi 862 mg/dL. Proteine totali 6,3 g/dL Alb 34% alfa11% beta12% **gamma43%**. RX torace negativa. Gli esami sierologici fatti in precedenza sono risultati negativi.

Si sospende la terapia steroidea e la febbre ritorna.

In sintesi:

- Febbre da 17 giorni, che cede a un trattamento steroideo poco impegnativo e che riprende alla sospensione.
- Epatosplenomegalia con ecografia negativa.
- Neutropenia importante, piastrinopenia moderata.
- Ipergammaglobulinemia con ipoalbuminemia e ipertrigliceridemia.
- Negatività degli esami per infezioni virali e batteriche comuni e meno comuni.

C'è spazio per nuove ipotesi diagnostiche; anzi ne corre l'obbligo. A cosa pensate?

In Clinica si è pensato a 4 diagnosi possibili: 1° una artrite reumatoide giovanile sistemica (febbre senza obbiettività, risposta alla terapia steroidea: ma gli esami della flogosi, in particolare la CRP, sono troppo poco mossi, di regola, nella ARG sistemica c'è neutrofilia e piastrinosi, mentre qui la neutropenia è sempre più importante e la piastrinopenia si mantiene); 2° un'altra patologia autoimmune, (p.e. una vasculite profonda, difficile da escludere, difficile da dimostrare, difficile da sospettare in assenza di segni urinari); 3° una istiocitosi X (la splenomegalia, la citopenia, la ipoalbuminemia, la iperlipidemia, l'aumento delle LDH ci stanno; ma c'è una ipergammaglobulinemia che non ci dovrebbe essere); 4° una istiocitosi virus-associata, anche in funzione del reperto midollare (istiociti con emofagocitosi) del primo ricovero.

Avete altre ipotesi da aggiungere? avete esami o altri interventi da suggerire?

Si somministra una dose di gamma globuline per vena (2 g/kg) in considerazione dell'ipotesi diagnostica numero 2, senza biopsia midollare: è più netto l'eccesso di cellule reticolo-endoteliali in atteggiamento macrofagico; non si osservano cellule blastiche. Il materiale biotico viene inviato all'Istituto di Anatomia Patologica di Pavia, per una diagnosi istologica eventualmente in microscopia elettronica (per il riconoscimento dei granuli Birbeck, tipici della istiocitosi X).

LA SOLUZIONE

Siamo sicuri che molti di voi ci sono arrivati, semplicemente in base ai dati riportati nella sintesi: una splenomegalia con neutropenia, ipoalbuminemia e ipergammaglobulinemia è una Leishmaniosi, quasi senza altre ipotesi alternative.

Come lo abbiamo saputo? Dal reperto dei colleghi di Pavia che hanno riconosciuto le *Leishmaniae* negli istiociti.

Come non ci abbiamo pensato? Perché a Trieste di Leishmaniosi se ne vedono poche (3 in trent'anni).

Come mai non abbiamo visto noi stessi le *Leishmaniae*? forse per l'eccesso di specializzazione (il midollo lo

guardano gli ematologi); certamente perché non le abbiamo cercate, perché abbiamo guardato gli istociti con occhi ciechi (le *Leishmaniae* sono numerose, ben riconoscibili, visibilissime).

Il bambino non aveva viaggiato recentemente. Questo è abbastanza strano, perché la Leishmaniosi è una malattia endemica ma non esiste nell'Italia settentrionale.

E cosa si fa? La terapia, da quest'anno, è facilissima: 5 giorni di trattamento ambulatoriale con Amfotericina B in liposomi (Ambisome).

Sfebramento immediato, guarigione garantita.

IL CONTRIBUTO

Il contributo è modesto: ricordare la sindrome splenomegalia-neutropenia-iperammaglobulinemia (può sempre succedere). Ricordare la nuova terapia anti-*Leishmania*, con l'Ambisome; semplice e efficace. Ricordare l'utilizzo degli isoenzimi di fronte all'aumento non spiegato di un enzima (per lo LDH, un aumento della frazione H3 suggerisce il linfoma).