

intorno ai 2-5 anni di età e comprendono febbre ricorrente, malessere, tonsillite essudativa con tampone faringeo negativo, linfadenopatia cervicale, afte orali e, meno di frequente, cefalea, dolori addominali e artralgia. Gli episodi durano 4-6 giorni, indipendentemente dal trattamento a base di antipiretici o antibiotici, e si verificano con una frequenza di 8-12 episodi all'anno. I reperti obiettivi durante gli episodi possono comprendere lieve epatosplenomegalia, lieve leucocitosi e aumento delle proteine della fase acuta. Con il tempo diminuiscono sia la frequenza sia l'intensità degli episodi.

L'eziologia e la patogenesi della FPAPA rimangono sconosciute. Non è chiaro se la sindrome costituisca un'entità di disregolazione delle difese anti-infettive o dell'immunità su base genetica. L'esperienza clinica suggerisce che i FANS e gli antipiretici come l'acetaminofene non siano efficaci nel controllare le manifestazioni cliniche della PFAPA. La maggior parte dei pazienti mostra una risposta pronta a una singola dose di prednisone (1-2 mg/kg) o betametazone (0,3 mg/kg), con una rapida risoluzione dei sintomi entro 24 ore. Inoltre, la cimetidina suddivisa in 3-4 dosi da 20-40 mg/kg/die è risultata efficace nell'indurre una remissione prolungata dopo 6 mesi di terapia. È stata anche riferita la completa risoluzione dopo tonsillectomia in alcuni, anche se non tutti i pazienti con questa sindrome. I bambini colpiti crescono normalmente e hanno una guarigione spontanea entro 4-8 anni senza sequele a lungo termine. Un paziente colpito da FPAPA ha manifestato la TRAPS all'età di 22 anni.



BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

Capitolo 158

Amiloidosi

Abraham Gedalia

L'amiloidosi comprende un gruppo di malattie caratterizzate dalla deposizione extracellulare di proteine amiloidi fibrillari insolubili in vari tessuti corporei.



Per il testo completo del capitolo, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

Capitolo 159

Sarcoidosi

Eveline Y. Wu e Esi Morgan DeWitt

La sarcoidosi è una rara malattia granulomatosa multisistemica di eziologia sconosciuta. Il nome deriva da un termine greco che significa "come carne", con riferimento alle lesioni cutanee caratteristiche. Sembra che tra i bambini affetti da sarcoidosi vi siano due quadri clinici distinti della malattia. Nei bambini più grandi le caratteristiche cliniche sono simili a quelle degli adulti, con coinvolgimento polmonare frequente e linfadenopatia. Al contrario, la sarcoidosi a esordio precoce che si manifesta nei bambini <4 anni di età è caratterizzata dalla triade di eruzione cutanea, uveite e artrite.

EZIOLOGIA

L'eziologia della sarcoidosi rimane oscura, anche se probabilmente è il risultato dell'esposizione di un individuo geneticamente suscettibile a uno o più antigeni non identificati. Questa esposizione

avvia una risposta immunitaria esagerata che finisce per portare alla formazione di granulomi. Il complesso maggiore di istocompatibilità umano, localizzato sul cromosoma 6, e specifici alleli HLA di classe I e II sono associati con il fenotipo della malattia. Anche i polimorfismi genetici che coinvolgono varie citochine e chemochine possono avere un ruolo nello sviluppo della sarcoidosi. Il clustering familiare supporta il contributo di fattori genetici alla suscettibilità alla sarcoidosi. Anche le esposizioni ambientali e occupazionali sono associate al rischio di contrarre la malattia. Esistono associazioni positive tra sarcoidosi e impiego in agricoltura, esposizione occupazionale a insetticidi e ambienti in cui sono presenti muffe tipicamente associati a bioaerosol microbici.

Una forma familiare autosomica dominante della malattia caratterizzata da un coinvolgimento cutaneo, oculare e articolare a esordio precoce è descritta come **sindrome di Blau**. In membri della famiglia colpiti sono state trovate mutazioni nel gene *CARD15/NOD2* sul cromosoma 16, che sembrano associate allo sviluppo della sarcoidosi. Mutazioni genetiche simili sono state riscontrate anche in individui affetti da sarcoidosi a esordio precoce (rash, uveite, artrite) ma senza un'anamnesi familiare per la malattia, suggerendo che questa malattia non familiare e la sindrome di Blau siano geneticamente e fenotipicamente identiche (Cap. 157).

EPIDEMIOLOGIA

La sarcoidosi è rara nell'infanzia, per cui l'incidenza e la prevalenza sono difficili da determinare. In Danimarca, un registro nazionale dei pazienti affetti da sarcoidosi infantile ha stimato che l'incidenza annuale sia pari a 0,22-0,27/100.000 bambini. L'incidenza aumenta con l'età, e il picco dell'esordio si ha nel periodo 20-39 anni. L'età più comune dei casi infantili documentati è 13-15 anni. L'incidenza annuale è di circa 11/100.000 americani bianchi adulti, ed è di circa tre volte superiore negli afroamericani. Non emerge alcuna evidente predominanza di genere. Negli USA, la maggior parte dei casi di sarcoidosi infantile è diagnosticata negli Stati sud-orientali e centro-meridionali.

PATOLOGIA E PATOGENESI

Le **lesioni granulomatoze, epitelioidi non caseose** costituiscono la caratteristica principale della sarcoidosi. I macrofagi attivati, le cellule epitelioidi e le cellule giganti multinucleate, nonché i linfociti T CD4⁺, si accumulano e si raggruppano fittamente nel centro del granuloma. L'agente causale che scatena il processo infiammatorio è sconosciuto. La periferia del granuloma contiene un infiltrato disordinato di monociti, linfociti T CD4⁺ e CD8⁺ e fibroblasti. L'interazione tra i macrofagi e i linfociti T CD4⁺ è importante per la formazione e il mantenimento del granuloma. I macrofagi attivati secernono elevate quantità di fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e di altri mediatori proinfiammatori. I linfociti T CD4⁺ si differenziano in linfociti T helper di tipo 1 e rilasciano interleuchina-2 (IL-2) e interferone- γ (IFN- γ), promuovendo così la proliferazione dei linfociti. I granulomi possono guarire o risolversi con la preservazione completa del parenchima. Nel 20% circa delle lesioni, i fibroblasti alla periferia proliferano e producono tessuto fibrotico cicatriziale, determinando una disfunzione d'organo significativa e irreversibile.

Il macrofago del granuloma della sarcoidosi è in grado di produrre e secernere 1,25-(OH)₂-vitamina D o calcitriolo, una forma attiva di vitamina D prodotta tipicamente nei reni. Le funzioni naturali di questo ormone sono di aumentare l'assorbimento intestinale di calcio e il riassorbimento osseo e di diminuire l'escrezione renale di calcio e fosfato. Nei pazienti affetti da sarcoidosi un eccesso di vitamina D può determinare ipercalcemia e ipercalcemia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La sarcoidosi è una malattia multisistemica, e le lesioni granulomatoze possono formarsi in qualunque organo. Le manifestazioni cliniche dipendono dall'entità e dal grado di infiammazione

granulomatosa e sono estremamente variabili. I bambini possono presentarsi con sintomi aspecifici, quali febbre, calo ponderale e malessere generale. Negli adulti e nei bambini più grandi, il coinvolgimento polmonare è il più frequente, con infiltrazione dei linfonodi toracici e del parenchima polmonare. L'adenopatia ilare bilaterale isolata alla radiografia del torace è il reperto più comune, ma possono vedersi anche infiltrati parenchimali e noduli miliari (Fig. 159.1). Spesso i pazienti con coinvolgimento polmonare mostrano alterazioni restrittive al test di funzionalità polmonare. I sintomi della malattia polmonare sono raramente gravi e in genere consistono in una tosse secca e persistente.

Spesso sono presenti anche linfadenopatie extratoraciche e infiltrazione di fegato, milza e midollo osseo. L'infiltrazione di fegato e milza porta generalmente a epatomegalia e splenomegalia isolate, rispettivamente, ma una vera e propria disfunzione d'organo è rara. Le malattie cutanee, quali placche, noduli, eritema nodoso nella malattia acuta, o lupus pernio nella sarcoidosi cronica, compaiono in un quarto dei casi, e sono in genere presenti all'esordio. Lesioni maculo-papulari da bruno-rossastre a violacee <1 cm sul viso, collo, parte superiore della schiena e arti costituiscono il reperto cutaneo più comune (Fig. 159.2). Il coinvolgimento oculare è



Figura 159.1 Radiografia del torace di una bambina di 10 anni con sarcoidosi che mostra infiltrati peribronchiali ampiamente disseminati, piccole densità nodulari multiple, iperexpansione dei polmoni e linfadenopatia ilare.



Figura 159.2 Noduli da sarcoidosi sul volto. (Da Shah BR, Laude TA: *Atlas of pediatric clinical diagnosis*, Philadelphia, 2000, WB Saunders.)

frequente e ha manifestazioni variabili, compresi uveite anteriore o posteriore, granulomi congiuntivali, infiammazione palpebrale e infiltrazione della ghiandola lacrimale o orbitale. L'artrite presente nella sarcoidosi può essere confusa con l'artrite reumatoide giovanile. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) è raro in età pediatrica, ma può manifestarsi sotto forma di convulsioni, coinvolgimento dei nervi cranici, lesioni intracraniche con effetto massa e disfunzioni ipotalamiche. Anche la nefropatia si ha di rado nei bambini, ma si manifesta tipicamente come insufficienza renale, proteinuria, piuria transitoria o ematuria microscopica in seguito a infiltrazione monocellulare precoce o formazione di granulomi nel tessuto renale. Solo una piccola percentuale di bambini soffre di ipercalcemia o ipercalcemia, che è quindi una causa rara di nefropatia. I granulomi sarcoidosi possono anche infiltrare il cuore e portare ad aritmie cardiache e, raramente, a morte improvvisa. Altre rare sedi di coinvolgimento della malattia comprendono i vasi sanguigni di qualunque dimensione, il tratto gastrointestinale, i muscoli, le ossa e i testicoli.

Rispetto alla presentazione clinica variabile della sarcoidosi nei bambini più grandi, la sarcoidosi a esordio precoce si manifesta in maniera classica con la triade uveite, artrite e rash. La malattia polmonare e la linfadenopatia sono meno comuni. L'artrite è poliarticolare e simmetrica, con versamenti di grandi dimensioni. L'eruzione cutanea è diffusa, eritematosa, papulosa e un po' squamosa. I granulomi non caseosi vengono documentati con una biopsia cutanea o della sinoviale articolare.

REPERTI DI LABORATORIO

Non esiste un esame di laboratorio specifico per la diagnosi della sarcoidosi. Possono esservi anemia, leucopenia ed eosinofilia. Altri reperti aspecifici comprendono ipergammaglobulinemia e aumento delle proteine di fase acuta, compresa la VES e la proteina C-reattiva. Ipercalcemia e/o ipercalcemia si hanno solo in una piccola percentuale di bambini affetti da sarcoidosi. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è prodotto dalle cellule epiteloidi del granuloma, e il suo valore sierico può essere elevato, ma tale reperto non ha sensibilità e specificità diagnostica. Inoltre, i valori dell'ACE possono risultare difficili da interpretare poiché i valori di riferimento per l'ACE sierico dipendono dall'età. La tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio F18 (¹⁸FDG PET) può contribuire a identificare le sedi non polmonari per effettuare una biopsia diagnostica.

DIAGNOSI

La diagnosi definitiva richiede la dimostrazione delle caratteristiche lesioni granulomatoze non caseose in un campione biotico (in genere prelevato dall'organo colpito più facilmente aggredibile) e l'esclusione di altre cause note di infiammazione granulomatosa. Le biopsie cutanee e polmonari transbronchiali hanno una sensibilità maggiore, maggiore specificità e minore associazione con eventi avversi rispetto a quelle dei linfonodi mediastinici o del fegato. Ulteriori test diagnostici dovrebbero comprendere una radiografia del torace, un test di funzionalità polmonare con misurazione della capacità di diffusione, misurazioni degli enzimi epatici e valutazione della funzionalità renale. L'esame oftalmologico con valutazione alla lampada a fessura è essenziale, dal momento che nella sarcoidosi i reperti oculari sono frequenti e la perdita della vista è una sequela della malattia non trattata.

Il lavaggio broncoalveolare è utilizzabile per valutare l'attività della malattia e rivela tipicamente una prevalenza di linfociti con un aumento del rapporto CD4⁺:CD8⁺, da 2:1 a 13:1. Il test di Kveim-Siltzbach consiste in un'iniezione intradermica di un estratto tissutale sarcoidotico umano omogenato seguita dall'osservazione della possibile formazione di un granuloma diverse settimane dopo. Questo test viene utilizzato raramente, per la mancanza di materiali standardizzati e validati per il test e per ragioni di sicurezza.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

A causa delle sue proteiformi manifestazioni, la diagnosi differenziale della sarcoidosi è estremamente ampia e dipende principalmente dalle sue manifestazioni cliniche iniziali. È necessario escludere innanzitutto le infezioni granulomatoze, comprese tubercolosi, criptococchi, micosi polmonari (istoplasmosi, blastomicosi e coccidiomicosi), brucellosi, tularemia e toxoplasmosi. Altre cause di infiammazione granulomatosa sono la granulomatosi di Wegener, la polmonite da ipersensibilità, la berilliosi cronica e altre esposizioni occupazionali ai metalli. L'immunodeficienza combinata comune variabile può manifestarsi anche con lesioni granulomatoze. È poi necessario escludere il linfoma in caso di adenopatia ilare o di altre linfadenopatie. L'artrite sarcoidotica può simulare l'artrite reumatoide giovanile. È necessaria una valutazione endocrinologica in presenza di ipercalcemia o ipercalcemia.

TRATTAMENTO

Non esistono linee guida unitarie per il trattamento della sarcoidosi infantile. La terapia dovrebbe basarsi sulla gravità della malattia e sul numero e tipo di organi coinvolti. I corticosteroidi costituiscono l'aspetto essenziale del trattamento per la maggior parte delle manifestazioni acute e croniche. Non sono ancora state stabilite la dose e la durata ottimali della terapia con corticosteroidi nei bambini. Il trattamento di induzione inizia tipicamente con il prednisone o il prednisolone orale (1-2 mg/kg/die fino a 40 mg al giorno) per 8-12 settimane fino al miglioramento delle manifestazioni. A questo punto il dosaggio dei corticosteroidi viene ridotto gradualmente nel corso di 6-12 mesi fino alla dose minima efficace nel controllare i sintomi. Il metotrexato può risultare efficace come agente risparmiatore di corticosteroidi. Tenendo presente il ruolo del TNF- α nella formazione dei granulomi, vi sono motivi per utilizzare gli antagonisti di TNF- α , e i risultati di uno studio randomizzato di piccole dimensioni condotto su adulti hanno mostrato modesti effetti. Altre terapie utilizzate per le manifestazioni della sarcoidosi comprendono corticosteroidi per via inalatoria (polmoni), azatioprina (SNC), idrossiclorochina (cute), talidomide o i suoi analoghi (cute), corticosteroidi per via topica (occhi) e FANS.

PROGNOSI

La prognosi della sarcoidosi infantile non è ben definita. La malattia può essere autolimitante con guarigione completa, o può persistere con un andamento progressivo o recidivante. La prognosi è peggiore in caso di coinvolgimento multiorgano o del SNC. La maggior parte dei bambini che necessita di terapia migliora notevolmente con i corticosteroidi, sebbene un numero significativo abbia delle sequele, in particolare a carico dei polmoni e degli occhi. I bambini affetti da sarcoidosi a esordio precoce hanno una prognosi peggiore e in genere hanno un decorso della malattia più cronico. La morbidità maggiore è associata al coinvolgimento oculare, che comprende formazione di cataratta, sviluppo di sinechie e perdita di acuità visiva o cecità. La poliartrite progressiva può portare a distruzione articolare. Il tasso di mortalità globale nella sarcoidosi infantile è basso.

Test di funzionalità polmonare seriali e radiografie del torace sono utili per seguire l'andamento del coinvolgimento polmonare. Il monitoraggio sull'eventuale coinvolgimento di altri organi dovrebbe anche comprendere l'elettrocardiogramma, prendendo in considerazione anche un ecocardiogramma, l'analisi delle urine, i test di funzionalità renale e la misurazione degli enzimi epatici e del calcio sierico. Altri potenziali indicatori dell'attività della malattia comprendono i marcatori dell'infiammazione e l'ACE sierica, benché eventuali variazioni nei livelli di ACE non siano sempre correlati ad altri indicatori dello status della malattia. Data la frequenza della malattia oculare asintomatica e la morbidità oculare associata alla sarcoidosi pediatrica, tutti i pazienti devono effettuare un esame oftalmologico al momento della presentazione,

seguito da un monitoraggio a intervalli regolari, anche ogni 3-6 mesi, come si raccomanda per i bambini con artrite reumatoide giovanile.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 160

Malattia di Kawasaki

Mary Beth F. Son e Jane W. Newburger

La malattia di Kawasaki (MK), nota in passato come **sindrome linfonodale mucocutanea e poliartrite nodosa infantile**, è una malattia febbrile acuta dell'infanzia presente in tutto il mondo in tutte le popolazioni, con l'incidenza maggiore tra i bambini di origine asiatica. La MK è una vasculite con predilezione per le arterie coronarie, e il 20-25% circa dei pazienti non trattati soffre di lesioni a carico delle coronarie, compresi aneurismi. La MK è la causa principale di cardiopatia acquisita nei bambini nella maggior parte dei Paesi industrializzati, compresi Stati Uniti e Giappone.

EZIOLOGIA

La causa della MK è ancora sconosciuta, ma alcune caratteristiche epidemiologiche e cliniche suggeriscono un'origine infettiva. Tra queste vi sono la giovane età dei pazienti colpiti, le epidemie con diffusione geografica della malattia a ondate, la natura autolimitante della patologia febbrile acuta e la combinazione tra le caratteristiche cliniche di febbre, eritema, enantema, iperemia congiuntivale e linfadenopatia cervicale. Tra le ulteriori evidenze di un fattore scatenante ambientale vi sono la rarità della patologia nei neonati di età inferiore ai 3 mesi, probabilmente grazie agli anticorpi materni, e la quasi totale assenza di casi negli adulti, probabilmente in seguito a precedenti esposizioni con successiva immunità. Nonostante ciò, è insolito avere più casi in contemporanea all'interno di una stessa famiglia o di un asilo. Sembra probabile una componente genetica nella patogenesi della MK, come dimostrato dal rischio più elevato di contrarre la MK nei bambini asiatici, indipendentemente dal Paese di residenza, e nei fratelli o figli di individui con un'anamnesi di MK. Inoltre, studi di associazione su tutto il genoma, comprese analisi su coppie di fratelli, hanno evidenziato loci di suscettibilità.

Un antigene associato alla MK è stato descritto nei corpi di inclusione citoplasmatica, all'interno delle cellule epiteliali ciliate dei bronchi provenienti da alcuni casi acuti risultati fatali. Queste inclusioni sembrano compatibili con aggregati proteici virali e supportano l'ipotesi di una porta d'ingresso respiratoria dell'agente responsabile della MK. Tuttavia, nonostante ricerche a tutto campo, non è ancora stato identificato con successo alcun agente eziologico infettivo.

Alcune caratteristiche della MK, quali febbre ed esantema generalizzato, suggeriscono l'attività di un superantigene, simile a quanto si vede nelle malattie tossino-mediate quali la sindrome da shock tossico da stafilococco. Gli studi sull'attivazione policlonale dei linfociti T, caratteristica dei processi mediati da superantigeni, hanno portato a risultati contrastanti nei pazienti affetti da MK. Analogamente, è stato studiato il ruolo dei linfociti T regolatori, delle chemochine e dei recettori Toll-like nella MK, ma i risultati sono stati inconcludenti. Durante la fase subacuta della malattia, i livelli di tutte le immunoglobuline (Ig) sono elevati, suggerendo con ciò che sia in atto una vigorosa risposta anticorpale. Come in altre forme di vasculite, è probabile che un comune fattore scatenante ambientale porti al fenotipo della MK negli individui geneticamente predisposti.

EPIDEMIOLOGIA

Nel 2000, il tasso di ricovero per MK nel Kids Inpatient Database era di 17,1/100.000 nei bambini <5 anni di età. I bambini asiatici e delle isole del Pacifico hanno un rischio maggiore di contrarre la MK; lo stesso database ha fornito un tasso di ricovero per MK pari a 39/100.000 bambini di origine asiatica e delle isole del Pacifico, rispetto a 19,7/100.000 bambini di colore non ispanici, 13,6/100.000 bambini ispanici e 11,4/100.000 bambini bianchi non ispanici. Tra il 2001 e il 2006, il numero di ricoveri per MK negli ospedali pediatrici autonomi facenti parte del Pediatric Health Information System è aumentato di oltre il 30%. In Giappone, a partire dagli anni Sessanta sono stati riferiti >200.000 casi di MK. La MK è una patologia della prima infanzia, dato che l'età media è 2-3 anni e l'80% dei bambini ha un'età <5 anni. La MK può presentarsi negli adolescenti.

Sono stati realizzati diversi modelli di stratificazione del rischio per determinare quali pazienti affetti da MK siano più a rischio di sviluppare anomalie delle arterie coronarie. Tra i fattori prognostici sfavorevoli vi sono giovane età, sesso maschile e anomalie negli esami di laboratorio quali neutrofilia, trombocitopenia, aumento delle transaminasi epatiche, iponatremia, ipoalbuminemia e aumento dei livelli di proteina C-reattiva. Anche la razza asiatica e delle isole del Pacifico e l'etnia ispanica costituiscono fattori di rischio per le anomalie coronariche. La febbre prolungata è associata allo sviluppo di coronaropatia.

PATOLOGIA

La MK è una vasculite che colpisce prevalentemente le arterie di medio calibro, con una particolare predilezione per le coronarie. L'esame anatomopatologico dei casi deceduti nella fase acuta o subacuta rivela edema delle cellule endoteliali e della muscolatura liscia con infiltrazione infiammatoria intensa della parete vascolare, inizialmente da parte di cellule polimorfonucleate, ma successivamente e con rapidità da parte di macrofagi, linfociti (soprattutto linfociti T CD8⁺) e plasmacellule. Le plasmacellule IgA sono particolarmente evidenti nell'infiltrato infiammatorio. Nei vasi colpiti più gravemente, l'infiammazione coinvolge tutti e tre gli strati della parete vascolare, con la distruzione della lamina elastica interna. La perdita di integrità strutturale indebolisce la parete vascolare e determina dilatazione (ectasia) o formazione di aneurismi sacciformi o fusiformi. Nel lume possono formarsi trombi che possono ostruire il flusso ematico. Nel corso del tempo, la parete vascolare può diventare progressivamente fibrotica con marcata proliferazione intimale, e formazione di occlusione o stenosi arteriosa.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Caratteristica della malattia è la febbre elevata ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$), persistente e non responsiva agli antibiotici. Senza terapia, la durata della febbre in genere è di 1-2 settimane, anche se può persistere fino a 3-4 settimane. Oltre alla febbre, i **cinque principali criteri clinici** per la diagnosi della MK sono: iperemia congiuntivale bulbare bilaterale non essudativa; eritema della mucosa orale e faringea con lingua a fragola e labbra secche e screpolate; edema ed eritema su dorso di mani e piedi; varie forme di esantemi (maculopapulare, eritema multiforme o scarlattiniforme) con accentuazione nell'area inguinale; e linfadenopatia cervicale non suppurativa, in genere monolaterale, con dimensioni dei linfonodi >1,5 cm (Tab. 160.1; Figg. 160.1-160.4). Nella fase acuta è comune una desquamazione perineale. La desquamazione periungueale delle dita di mani e piedi inizia 1-3 settimane dopo l'esordio della malattia e può progredire fino a coinvolgere tutta la superficie delle mani e dei piedi (Fig. 160.5).

Al di là dei criteri clinici, diversi sintomi associati sono comuni nei dieci giorni precedenti la diagnosi di MK. I sintomi gastrointestinali (vomito, diarrea o dolori addominali) si hanno in quasi il 65% dei pazienti, mentre quelli respiratori (infiltrati interstiziali, versamenti) nel 30%. Tra gli altri reperti clinici vi sono irritabilità significativa, particolarmente evidente nei neonati e probabilmente

Tabella 160.1 CARATTERISTICHE CLINICHE E DI LABORATORIO DELLA MALATTIA DI KAWASAKI

DEFINIZIONE EPIDEMIOLOGICA DEL CASO (CRITERI CLINICI CLASSICI)*

Febbre della durata di almeno 5 giorni[†]
Presenza di almeno 4 caratteristiche principali:
Alterazioni agli arti:
Acute: Eritema ai palmi di mani, piedi; edema di mani, piedi
Subacute: Desquamazione periungueale delle dita di mani e piedi nelle settimane 2-3
Esantema polimorfo
Iperemia congiuntivale bulbare bilaterale senza essudato
Alterazioni alle labbra e alla cavità orale: Eritema, labbra screpolate, lingua a fragola, iperemia diffusa della mucosa orale e faringea
Linfadenopatia cervicale (> 1,5 cm di diametro), di solito monolaterale
Esclusione di altre malattie con reperti simili[‡]

ALTRI REPERTI CLINICI E DI LABORATORIO

Reperti cardiovascolari:
Insufficienza cardiaca congestizia, miocardite, pericardite, rigurgito valvolare
Anomalie coronariche
Aneurismi delle coronarie di medie dimensioni
Fenomeno di Raynaud
Gangrena periferica
Sistema muscoloscheletrico:
Artrite, artralgie
Tratto gastrointestinale:
Diarrea, vomito, dolori addominali
Disfunzioni epatiche
Idrope della colecisti
Sistema nervoso centrale:
Estrema irritabilità
Meningite asettica
Sordità neurosensoriale
Sistema genitourinario:
Uretrite/infiammazione del meato uretrale
Altri reperti:
Eritema, infiltrato nella sede di inoculazione del bacillo Calmette-Guérin
Uveite anteriore (lieve)
Esantema desquamante all'inguine

REPERTI DI LABORATORIO NELLA MALATTIA DI KAWASAKI ACUTA

Leucocitosi con neutrofilia e forme immature
VES elevata
Proteina C-reattiva (PCR) elevata
Anemia
Lipidi plasmatici anomali
Ipoalbuminemia
Iponatremia
Trombocitosi dopo la settimana 1[§]
Piuria sterile
Transaminasi sieriche elevate
Gamma glutamil transpeptidasi sierica elevata
Pleocitosi del liquido cerebrospinale
Leucocitosi nel liquido sinoviale

*I pazienti con febbre per almeno 5 giorni e <4 dei criteri principali possono ricevere una diagnosi di malattia di Kawasaki se si evidenziano anomalie coronariche all'angiografia o ecocardiografia bidimensionale.

[†]In presenza di ≥ 4 dei criteri principali, la diagnosi di malattia di Kawasaki è possibile al quarto giorno di malattia. I medici esperti che hanno curato numerosi pazienti con malattia di Kawasaki sono in grado di stabilire la diagnosi prima del quarto giorno.

[‡]Si veda la diagnosi differenziale (Tab. 160.2).

[§]Alcuni neonati si presentano con trombocitopenia e coagulazione intravascolare disseminata.

Da Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease, *Pediatrics* 114:1708-1733, 2004.

dovuta a meningite asettica, lieve epatite, idrope della colecisti, uretrite e infiammazione del meato uretrale con piuria sterile e artrite. L'artrite può aversi nelle fasi precoci della malattia oppure nella seconda o terza settimana. Possono essere colpite le grandi o piccole articolazioni, e le artralgie possono persistere per diverse settimane. Le caratteristiche cliniche meno compatibili con la MK comprendono congiuntivite essudativa, faringite essudativa, linfadenopatia generalizzata, lesioni orali isolate ed esantemi bollosi, pustolosi o vescicolari.

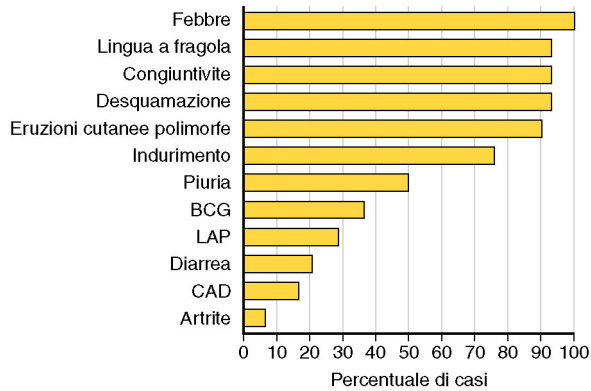


Figura 160.1 Segni e sintomi clinici della malattia di Kawasaki. Sintesi delle caratteristiche cliniche di 110 casi di malattia di Kawasaki visti a Kaohsiung, Taiwan. BCG, riattivazione della sede di inoculazione del bacillo Calmette-Guérin; CAD, dilatazione dell'arteria coronaria, definita da un diametro interno >3 mm; LAP, linfadenopatia nell'area della testa e del collo. (Da Wang CL, Wu YT, Liu CA, et al: Kawasaki disease: infection, immunity and genetics, *Pediatr Infect Dis J* 24:998-1004, 2005.)



Figura 160.2 Lingua a fragola nella sindrome linfonodale mucocutanea (malattia di Kawasaki). (Per gentile concessione di Tomisaku Kawasaki, MD.) (Da Hurwitz S: *Clinical pediatric dermatology*, ed 2, Philadelphia, 1993, WB Saunders.)

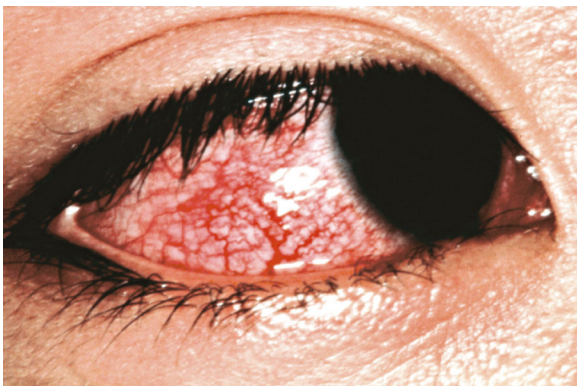


Figura 160.3 Iperemia della congiuntiva bulbare in un paziente con sindrome linfonodale mucocutanea (malattia di Kawasaki). (Per gentile concessione di Tomisaku Kawasaki, MD.) (Da Hurwitz S: *Clinical pediatric dermatology*, ed 2, Philadelphia, 1993, WB Saunders.)

Il coinvolgimento cardiaco è la manifestazione più importante della MK. La miocardite si presenta nella maggior parte dei pazienti con MK acuta, e si manifesta con tachicardia sproporzionata rispetto alla febbre, accompagnata da riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro. Occasionalmente, i pazienti con



Figura 160.4 Edema duro alle mani nella sindrome linfonodale mucocutanea (malattia di Kawasaki). (Per gentile concessione di Tomisaku Kawasaki, MD.) (Da Hurwitz S: *Clinical pediatric dermatology*, ed 2, Philadelphia, 1993, WB Saunders.)



Figura 160.5 Desquamazione delle dita in un paziente con sindrome linfonodale mucocutanea (malattia di Kawasaki). (Per gentile concessione di Tomisaku Kawasaki, MD.) (Da Hurwitz S: *Clinical pediatric dermatology*, ed 2, Philadelphia, 1993, WB Saunders.)

MK si presentano in stato di shock, con la funzione del ventricolo sinistro sensibilmente ridotta. Durante la fase acuta della malattia è possibile una pericardite con lieve versamento pericardico. Un rigurgito mitralico di grado almeno lieve risulta evidente all'ecocardiografia in circa un quarto dei pazienti al momento della presentazione, ma è destinato a ridursi col tempo, a eccezione di rari casi in pazienti con aneurismi coronarici e cardiopatia ischemica. Gli aneurismi dell'arteria coronaria si sviluppano nella seconda-terza settimana di malattia in una percentuale fino al 25% dei pazienti non trattati, e si individuano al meglio mediante ecocardiografia bidimensionale. Gli aneurismi giganti (≥ 8 mm di diametro interno) delle coronarie pongono il rischio maggiore di rottura, trombosi o stenosi, e di infarto del miocardio (Fig. 160.6). Anche le arterie ascellari, poplitee, iliache o altre arterie possono essere coinvolte da aneurismi che si manifestano come massa pulsante localizzata.

In assenza di terapia, la MK può essere suddivisa in tre fasi cliniche. La **fase febbrile acuta** è caratterizzata da febbre e dagli altri segni di malattia acuta, e dura in genere 1-2 settimane. La **fase subacuta** è associata a desquamazione, trombocitosi, sviluppo di aneurismi coronarici e il rischio più elevato di morte improvvisa nei pazienti in cui si sono sviluppati aneurismi, e dura in genere circa due settimane. La **fase di convalescenza** inizia quando sono scomparsi tutti i segni clinici della malattia e continua fino a quando la VES ritorna normale, di solito a 6-8 settimane dall'esordio della malattia.

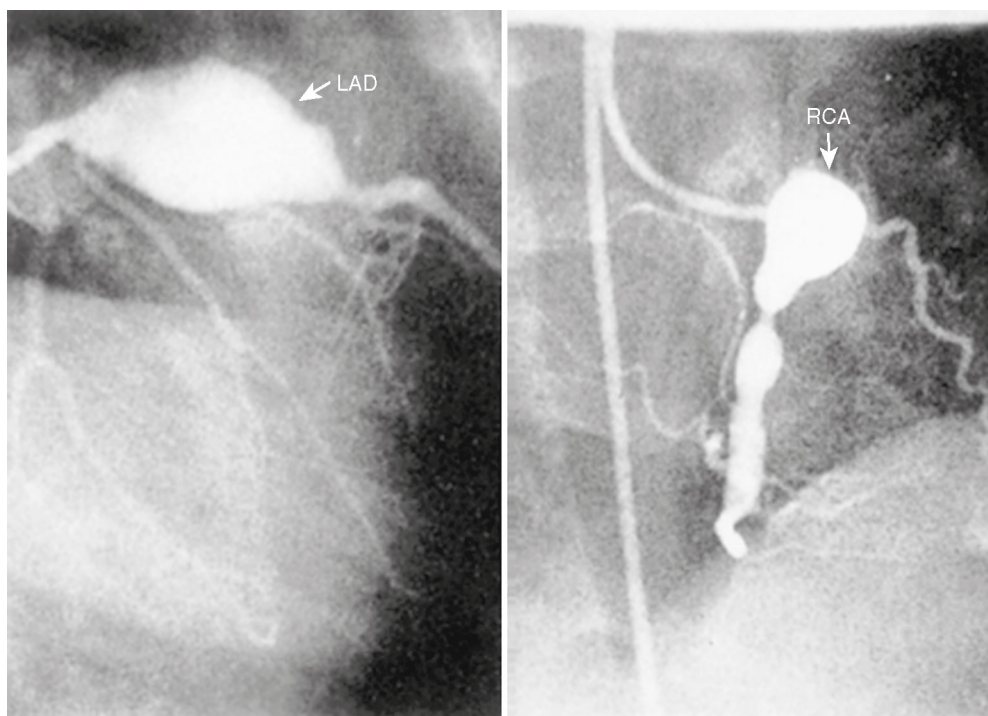


Figura 160.6 Angiografia coronarica che mostra un aneurisma gigante della coronaria discendente anteriore sinistra (*Left Anterior Descending, LAD*) con ostruzione e un aneurisma gigante della coronaria destra (*Right Coronary Artery, RCA*) con un'area di grave restringimento in un bambino di 6 anni. (Da Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease, *Pediatrics* 114:1708–1733, 2004.)

REPERTI DI LABORATORIO

Non esistono test diagnostici per la MK, ma in genere i pazienti presentano reperti di laboratorio caratteristici. La conta leucocitaria è da normale a elevata, con una prevalenza di neutrofili e forme immature. È comune un'anemia normocromica e normocitica. Solitamente la conta piastrinica è normale nella prima settimana di malattia, per poi aumentare rapidamente entro la seconda-terza, arrivando a volte a 1.000.000/mm³. Nella fase acuta della malattia è universalmente presente un aumento della VES e/o della proteina C reattiva. La VES può rimanere elevata per settimane. Possono anche aversi piuria sterile, lievi aumenti delle transaminasi epatiche, iperbilirubinemia e pleocitosi del liquido cerebrospinale.

L'ecocardiografia bidimensionale è il test più utile per monitorare l'eventuale sviluppo di anomalie coronariche e andrebbe effettuata da un cardiologo pediatrico. Sebbene sia raro individuare aneurismi franchi nelle fasi precoci della malattia, sono tipiche l'iperecogenicità delle pareti arteriose e la mancanza di normale riduzione dei vasi. Inoltre, le dimensioni delle arterie coronarie, corrette in base all'area della superficie corporea (*Body Surface Area, BSA*), sono notevolmente aumentate nelle prime cinque settimane dalla presentazione. All'ecocardiografia basale effettuata nei primi dieci giorni della malattia, le dimensioni delle arterie coronarie, corrette in base alla BSA, risultano avere un buon valore predittivo di coinvolgimento durante le fasi iniziali del follow-up. Gli aneurismi sono stati definiti mediante l'uso di dimensioni assolute dal Ministero della Salute giapponese, che li ha classificati come piccoli (<5 mm di diametro interno), medi (5-8 mm di diametro interno) o giganti (>8 mm di diametro interno).

L'ecocardiografia dovrebbe essere effettuata al momento della diagnosi e dopo 2-3 settimane. Se i risultati sono normali, va ripetuta a 6-8 settimane dall'esordio della malattia. Se i risultati di una delle due ecocardiografie iniziali sono anomali o se il paziente presenta sintomi ricorrenti, possono essere necessarie altre ecocardiografie o altri esami. Nei pazienti che non presentano anomalie coronariche durante la malattia, si raccomanda di sottoporsi a un'ecocardiografia e a un profilo lipidico dopo un anno. Trascorso questo periodo di tempo, è giustificata una valutazione periodica per un counseling cardiologico preventivo, e alcuni esperti raccomandano un follow-up cardiologico ogni 5 anni. Per i pazienti che

presentano anomalie coronariche, il tipo di esami e la frequenza delle visite cardiologiche di follow-up vengono decisi sulla base delle condizioni coronariche del paziente.

DIAGNOSI

La diagnosi della MK si basa sulla presenza di segni clinici caratteristici. Per la **MK classica**, i criteri diagnostici richiedono la presenza di febbre per almeno quattro giorni e di almeno altre quattro su cinque tra le altre caratteristiche principali della malattia (si veda Tab. 160.1). Nella **MK atipica o incompleta**, i pazienti hanno febbre persistente ma meno di quattro caratteristiche su cinque. In questi pazienti, i dati ecocardiografici e di laboratorio possono contribuire alla diagnosi (Fig. 160.7). I casi di malattia incompleta sono più frequenti nei lattanti che, sfortunatamente, hanno anche le maggiori probabilità di sviluppare anomalie coronariche. I casi incerti andrebbero indirizzati a un centro specializzato nella diagnosi di MK. La definizione della diagnosi e la tempestività della terapia sono essenziali per prevenire coronaropatie potenzialmente devastanti.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Adenovirus, morbillo e scarlattina sono le prime della lista tra le comuni infezioni pediatriche che simulano la MK (Tab. 160.2). I bambini colpiti da adenovirus hanno tipicamente faringite e congiuntivite essudative, e questo consente la differenziazione rispetto alla MK. Un problema clinico comune è la diagnosi differenziale tra scarlattina e MK in un bambino portatore dello streptococco di gruppo A. Generalmente, i pazienti affetti da scarlattina hanno una rapida risposta clinica a un'adeguata terapia antibiotica. Normalmente, questo trattamento per 24-48 ore, seguito da una nuova valutazione clinica, chiarisce la diagnosi. Inoltre, i segni oculari sono piuttosto rari nella faringite da streptococco di gruppo A e possono quindi contribuire alla diagnosi di MK. Vanno considerate anche le patologie streptococciche e stafilococciche tossino-mediate, in particolare le sindromi dello shock tossico.

Va considerato anche il morbillo, le cui caratteristiche che lo distinguono dalla MK comprendono congiuntivite essudativa, macchie di Koplik, esantema che inizia sul volto, all'attaccatura dei capelli e dietro le orecchie, nonché leucopenia. La linfadenite

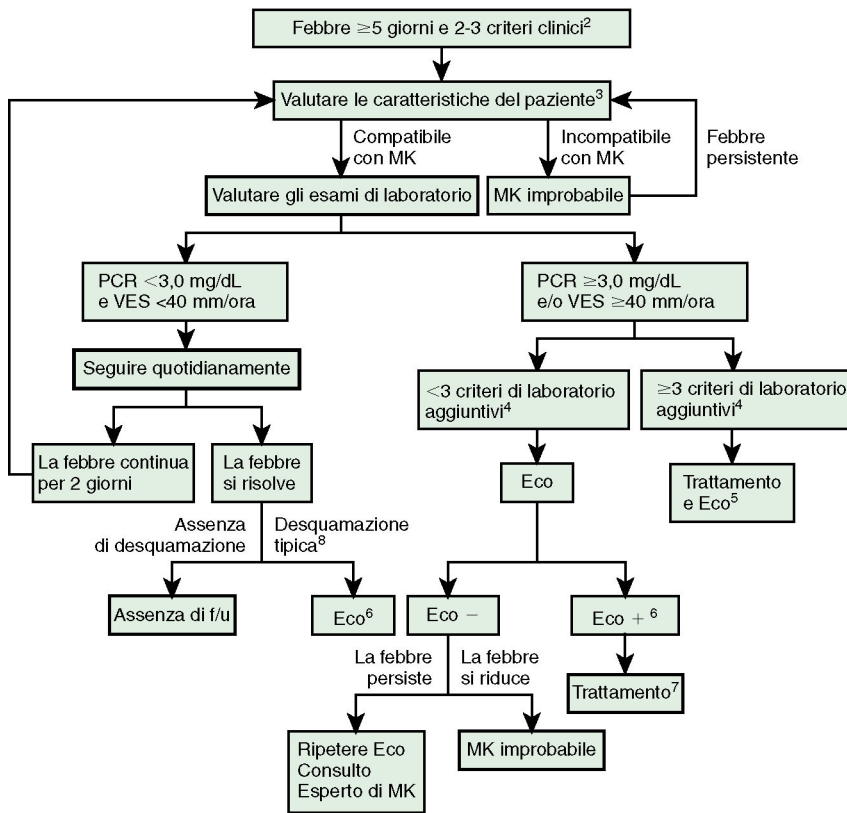
Valutazione di sospetta malattia di Kawasaki (MK) incompleta¹

Figura 160.7 Algoritmo per la valutazione di sospetta malattia di Kawasaki (MK) incompleta. 1. In assenza di un gold standard per la diagnosi, questo algoritmo non può essere basato sulle evidenze, ma piuttosto rappresenta l'opinione informata del comitato di esperti. Richiedere un consulto con un esperto in caso di necessità. 2. I lattanti ≤ 6 mesi di età al giorno ≥ 7 di febbre non altrimenti spiegabile, o oltre, andrebbero sottoposti a esami di laboratorio e, in caso di evidenze di un'inflammatione sistemica, a un ecocardiogramma (Eco), anche se non hanno criteri clinici. 3. Le caratteristiche del paziente che suggeriscono MK sono elencate nella Tabella 160.1. Le caratteristiche che suggeriscono una malattia diversa dalla MK comprendono congiuntivite essudative, faringite essudativa, lesioni intraorali limitate, esantema bolloso o vescicolare e linfadenopatia generalizzata. Considerare diagnosi alternative (Tab. 160.2). 4. I criteri di laboratorio aggiuntivi comprendono albumina $\leq 3,0$ g/dL, anemia in base all'età, aumento dell'alanina aminotransferasi, conta piastrinica dopo 7 giorni $\geq 450.000/\text{mm}^3$, conta leucocitaria $\geq 15.000/\text{mm}^3$ e leucociti urinary $\geq 10/\text{campo}$ ad alto ingrandimento. 5. Trattamento possibile prima di effettuare l'ecocardiogramma. 6. I reperti dell'ecocardiogramma sono considerati positivi (Eco +) ai fini di questo algoritmo se viene soddisfatta una qualunque di tre condizioni: z score della coronaria discendente anteriore sinistra (LAD) o della coronaria destra (RCA) $\geq 2,5$; le coronarie soddisfano i criteri del Ministero della Salute giapponese per gli aneurismi; esistono ≥ 3 altre caratteristiche suggestive, compresi iperecogenicità perivascolare, assenza di riduzione, ridotta funzione del ventricolo sinistro (VS), rigurgito mitralico, effusione pericardica o z score nella LAD o nella RCA pari a 2-2,5. 7. Se i reperti dell'ecocardiogramma sono positivi, ai bambini andrebbe somministrata la terapia entro 10 giorni dall'esordio della febbre, anche a quelli con febbre oltre il decimo giorno con segni clinici e di laboratorio (proteina C-reattiva [PCR], velocità di eritrosedimentazione [VES]) di infiammazione in corso. 8. La desquamazione tipica inizia sotto il letto ungueale delle dita delle mani e poi dei piedi. Eco -, reperti negativi all'ecocardiogramma; f/u, follow-up. (Da Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease, *Pediatrics* 114:1708-1733, 2004.)

Tabella 160.2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA MALATTIA DI KAWASAKI

INFEZIONI VIRALI
- Adenovirus - Enterovirus - Morbillo - Virus di Epstein-Barr
INFEZIONI BATTERICHE
- Scarlattina - Febbre purpurica delle Montagne Rocciose - Leptospirosi - Linfadenite cervicale batterica
MALATTIE REUMATOLOGICHE
Artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico
ALTRO
- Sindrome da shock tossico - Sindrome da desquamazione cutanea da stafilococchi - Reazioni combustiforme ai farmaci - Sindrome di Stevens-Johnson

cervicale può rappresentare la diagnosi iniziale nei bambini a cui successivamente viene diagnosticata la MK. A volte vengono confuse per MK infezioni meno comuni quali febbre purpurica delle Montagne Rocciose e leptospirosi. La febbre purpurica delle Montagne Rocciose è un'infezione batterica potenzialmente letale. Le sue caratteristiche distintive comprendono marcata mialgia e cefalea in fase di esordio, esantema centripeto e petecchie sui palmi delle mani e dei piedi. Anche la leptospirosi può essere una malattia di notevole gravità. Tra i fattori di rischio vi è l'esposizione ad acqua contaminata dall'urina di animali infetti. La descrizione classica di leptospirosi è quella di una patologia bifasica con alcuni giorni asintomatici tra un periodo iniziale di febbre e cefalea e una fase tardiva caratterizzata da insufficienza epatica e renale. Al contrario, i pazienti affetti da MK hanno diversi giorni conse-

cutivi di febbre al momento della diagnosi e soffrono raramente di insufficienza epatica e renale.

I bambini affetti da MK e miocardite grave possono mostrare ipotensione con un quadro clinico simile a quello della sindrome da shock tossico. Le caratteristiche di questa sindrome, che non compaiono normalmente nella MK, comprendono insufficienza renale, coagulopatia, pancitopenia e miosite. Le reazioni da ipersensibilità ai farmaci, compresa la sindrome di Stevens-Johnson, condividono alcune caratteristiche con la MK. Le caratteristiche tipiche di reazione ai farmaci, quali la presenza di edema periorbitale, ulcerazioni orali e VES normale o solo lievemente aumentata, non sono presenti nella MK. Anche l'artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico (artrite reumatoide giovanile sistemica) è caratterizzata da febbre ed esantema, ma i reperti fisici comprendono linfadenopatia generalizzata ed epatosplenomegalia. Inoltre, a un certo punto del decorso della patologia si sviluppa artrite. I reperti di laboratorio possono comprendere coagulopatia, aumento dei valori dei prodotti di degradazione della fibrina e iperferritinemia. È interessante notare che sono stati riferiti casi di bambini con artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico che presentano evidenze ecocardiografiche di anomalie coronariche.

TRATTAMENTO

I pazienti con MK acuta devono essere trattati con 2 g/kg di gamma-globuline per via endovenosa (IVIG) e acido acetilsalilico ad alto dosaggio (80-100 mg/kg/die suddiviso ogni 6 ore) non appena possibile dopo la diagnosi e, idealmente, entro 10 giorni dall'esordio della malattia (Tab. 160.3). Il meccanismo di azione delle IVIG nella MK è sconosciuto, ma la terapia determina rapida defervescenza e risoluzione dei segni clinici della patologia nell'85-90% dei pazienti. La prevalenza di coronaropatia, pari al 20-25% nei bambini trattati con il solo acido acetilsalilico, è del 2-4% in quelli trattati con IVIG e acido acetilsalilico entro i primi 10 giorni della malattia. Particolare attenzione va posta nel trattamento dei

Tabella 160.3 TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI KAWASAKI**STADIO ACUTO**

- Immunoglobuline per via endovenosa 2 g/kg nell'arco di 10-12 ore
- Acido acetilsalicilico 80-100 mg/kg/die suddiviso ogni 6 ore per via orale fino a quando il paziente non rimane febbrile per almeno 48 ore

STADIO DI CONVALESCENZA

- Acido acetilsalicilico 3-5 mg/kg una volta al giorno fino a 6-8 settimane dall'esordio della malattia

TERAPIA A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI CON ANOMALIE CORONARICHE

- Acido acetilsalicilico 3-5 mg/kg una volta al giorno per via orale
- Clopidogrel 1 mg/kg/die (max 75 mg/die)
- La maggior parte degli esperti aggiunge warfarin o eparina a basso peso molecolare nei pazienti con un rischio particolarmente elevato di trombosi

TROMBOSI CORONARICA ACUTA

- Terapia fibrinolitica tempestiva con attivatore tissutale del plasminogeno o altri agenti trombolitici sotto la supervisione di un cardiologo pediatrico

Formulazioni e dosi indicate sono quelle autorizzate e in uso negli Stati Uniti.

pazienti con febbre persistente e diagnosi dopo il decimo giorno di febbre. La dose di acido acetilsalicilico in genere viene ridotta da dosi antinfiammatorie a dosi antitrombotiche (3-5 mg/kg/die in dose singola) dopo che il paziente sia stato febbrile per 48 ore, sebbene alcuni medici prescrivano acido acetilsalicilico ad alto dosaggio fino al quattordicesimo giorno di malattia. L'acido acetilsalicilico viene proseguito per i suoi effetti antitrombotici fino a 6-8 settimane dall'esordio della malattia, e viene poi interrotto nei pazienti con reperti ecocardiografici normali durante il decorso della malattia. I pazienti con alterazioni coronariche continuano la terapia a base di acido acetilsalicilico e possono avere bisogno di anticoagulanti, a seconda del grado di dilatazione coronarica (si veda oltre).

La MK **IVIG-resistente** si ha nel 15% circa dei pazienti e viene definita come quella condizione nella quale la febbre persiste o ricompare a 36 ore dal completamento dell'infusione iniziale di IVIG. I pazienti resistenti alle IVIG hanno un rischio maggiore di sviluppare alterazioni coronariche. A questi pazienti si somministra in genere una seconda dose di IVIG da 2 g/kg. Tra le altre terapie finora utilizzate vi sono il metilprednisolone per via endovenosa e, meno di frequente, ciclofosfamide e plasmaferesi. Per il trattamento della malattia IVIG-resistente è stato utilizzato anche un inibitore del fattore di necrosi tumorale, l'infliximab, di solito se la seconda dose di IVIG o di corticosteroidi è risultata inefficace.

COMPLICANZE

Il paziente con MK che ha avuto un aneurisma solitario di piccole dimensioni deve continuare ad assumere acido acetilsalicilico indefinitamente. I pazienti con aneurismi numerosi o di dimensioni maggiori possono avere necessità di un'aggiunta di altri farmaci antiplastrinici o anticoagulanti, ma queste decisioni vanno prese previo consulto con un cardiologo pediatrico. Occasionalmente in un'arteria coronaria con aneurisma o stenosi può aversi una trombosi acuta; in tal caso la terapia trombolitica può rivelarsi salvavita.

Il follow-up a lungo termine dei pazienti con aneurismi coronarici dovrebbe comprendere un'ecocardiografia con test da sforzo periodica ed eventualmente un'angiografia, se sono presenti aneurismi di grosse dimensioni. Il cateterismo con ablazione rotazionale coronarica transluminale percutanea, l'aterectomia coronarica direzionale e l'impianto di stent sono stati utilizzati per il trattamento della stenosi coronarica dovuta a MK in alcuni pazienti che necessitavano di intervento di bypass coronarico.

I pazienti sottoposti a terapia a lungo termine a base di acido acetilsalicilico dovrebbero fare annualmente la vaccinazione per l'influenza per ridurre il rischio di sindrome di Reye. Si può considerare la continuazione della terapia a base di acido acetilsalicilico dopo la vaccinazione per la varicella, perché è probabile che il ri-

schio di contrarre la sindrome di Reye per i bambini che assumono salicilati e ricevono il vaccino per la varicella sia inferiore rispetto a quelli esposti alla varicella selvaggia senza previa vaccinazione. In alternativa, è possibile sostituire l'acido acetilsalicilico con un agente antiplastrinico diverso nelle 6 settimane successive alla vaccinazione per la varicella. Poiché le IVIG possono interferire con la risposta immunitaria ai vaccini con virus vivi per la presenza di anticorpi virus specifici, le vaccinazioni per morbillo-parotite-rosolia e varicella in genere andrebbero posposte a 11 mesi dalla somministrazione di IVIG. Le altre vaccinazioni non devono essere ritardate.

PROGNOSI

La grande maggioranza dei pazienti colpiti da MK ritorna in salute, dal momento che il trattamento tempestivo riduce il rischio di aneurismi coronarici a meno del 5%. La MK acuta recidiva nell'1-3% dei casi. La prognosi dei pazienti con anomalie coronariche dipende dalla gravità della coronaropatia, per cui le raccomandazioni per il follow-up e la gestione della patologia sono stratificate in base allo status coronarico. I tassi di mortalità pubblicati sono molto bassi, in genere <1,0%. Nel complesso, il 50% degli aneurismi delle arterie coronarie regredisce a un diametro del lume normale entro 1-2 anni dal termine della malattia, con una maggiore probabilità di regressione per quelli di dimensioni minori. L'ecografia intravascolare ha mostrato che gli aneurismi regrediti sono associati a marcato ispessimento miointimale e ad anomalie funzionali della parete vasale. La risoluzione degli aneurismi giganti è improbabile ed è estremamente probabile che essi portino a trombosi o stenosi. Può rendersi necessario un intervento di bypass coronarico se la perfusione miocardica è marcatamente compromessa; i risultati migliori si ottengono mediante innesti arteriosi, che crescono insieme al bambino e che, più di quelli venosi, rimangono più probabilmente pervi sul lungo periodo. Il trapianto di cuore è stato necessario in rari casi in cui la rivascolarizzazione non era praticabile a causa di stenosi coronariche distali, aneurismi distali o cardiomiopatia ischemica severa.

Non è chiaro se i bambini che hanno avuto la MK e reperti ecocardiografici normali corrano un rischio maggiore di sviluppare cardiopatia aterosclerotica in età adulta. Gli studi sulle disfunzioni endoteliali nei bambini con un'anamnesi di MK e dimensioni coronariche normali hanno prodotto risultati contrastanti. I consigli pratici riguardo a seguire un'alimentazione sana per il cuore, fare esercizio fisico adeguato, non fumare ed effettuare periodicamente un monitoraggio dell'assetto lipidico sono indicati in tutti i bambini con un'anamnesi di MK.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 161

Sindromi vasculitiche

Stacy P. Ardoin e Edward Fels

Le vasculiti infantili comprendono un'ampia gamma di malattie con un comune denominatore, l'infiammazione dei vasi sanguigni. In genere la patogenesi delle vasculiti è idiopatica; alcune forme sono associate ad agenti infettivi e farmaci, mentre altre possono presentarsi nel contesto di una malattia autoimmune preesistente. Il tipo di lesione vascolare consente di comprendere la forma di vasculite e di delineare le diverse sindromi vasculitiche. La distribuzione della lesione vascolare comprende i piccoli vasi (capillari, arteriole e venule postcapillari), i vasi medi (arterie renali, sistema vascolare mesenterico e arterie coronarie) e i grossi

vasi (aorta e suoi rami prossimali). Inoltre, alcune forme di vasculite dei piccoli vasi sono caratterizzate dalla presenza di anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA), mentre altre sono associate a deposizione di immunocomplessi nei tessuti colpiti. Per classificare la vasculite si usa una combinazione di caratteristiche cliniche, aspetto istologico dei vasi interessati e dati di laboratorio (Tabelle 161.1-161.3).

Le vasculiti infantili variano da una malattia relativamente benigna e autolimitante come la porpora di Henoch-Schönlein a una patologia gravissima con danno d'organo come la granulomatosi di Wegener. In generale la vasculite si manifesta come malattia multisistemica eterogenea. Benché alcune caratteristiche, come la porpora, siano facilmente identificabili, altre, come l'ipertensione secondaria a occlusione dell'arteria renale o la glomerulonefrite, possono essere più subdole. In definitiva, la chiave per riconoscere

la vasculite risiede principalmente nel riconoscimento delle sue modalità di espressione clinica. Per confermare una diagnosi di vasculite è necessaria la dimostrazione della lesione vascolare e dell'infiammazione mediante biopsia o imaging vascolare.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



161.1 Porpora di Henoch-Schönlein

Stacy P. Ardoin e Edward Fels

La porpora di Henoch-Schönlein (*Henoch-Schönlein Purpura*, HSP) è la più comune vasculite dell'infanzia ed è caratterizzata da vasculite leucocitoclastica e deposizione di immunoglobuline (Ig) A nei piccoli vasi della cute, delle articolazioni, del tratto gastrointestinale e dei reni.

Tabella 161.1 CLASSIFICAZIONE DELLE VASCULITI INFANTILI	
I. VASCULITE PREVALENTEMENTE A CARICO DEI GRANDI VASI	
• Arterite di Takayasu	
II. VASCULITE PREVALENTEMENTE A CARICO DEI VASI MEDI	
• Poliarterite nodosa infantile	
• Poliarterite nodosa cutanea	
• Malattia di Kawasaki	
III. VASCULITE PREVALENTEMENTE A CARICO DEI PICCOLI VASI	
A. Granulomatosa:	
• Granulomatosi di Wegener*	
• Sindrome di Churg-Strauss*	
B. Non granulomatosa:	
• Poliangerite microscopica*	
• Porpora di Henoch-Schönlein	
• Vasculite leucocitoclastica cutanea isolata	
• Vasculite orticarioide ipocomplementemica	
IV. ALTRE VASCULITI	
• Malattia di Behçet	
• Vasculite secondaria a infezione (compresa la poliarterite nodosa associata a epatite B), neoplasie, farmaci, compresa la vasculite da ipersensibilità	
• Vasculite associata a malattia del tessuto connettivo	
• Vasculite isolata del sistema nervoso centrale	
• Sindrome di Cogan	
• Non classificate	

*Associata all'anticorpo citoplasmatico antineutrofili.

Adattata da Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al: EULAR/PRIS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, *Ann Rheum Dis* 65:936-941, 2006.

Tabella 161.2 CARATTERISTICHE CHE SUGGERISCONO UNA SINDROME VASCULITICA	
CARATTERISTICHE CLINICHE	
Febbre, calo ponderale, affaticabilità di origine sconosciuta	
Lesioni cutanee (porpora palpabile, orticaria vasculitica, livido reticolare, noduli, ulcere)	
Lesioni neurologiche (cefalea, mononeurite multipla, lesioni focali del sistema nervoso centrale)	
Artralgia o artrite, mialgia o miosite	
Sierosite	
Ipertensione	
Emorragia o infiltrati polmonari	
CARATTERISTICHE DI LABORATORIO	
Aumento della velocità di eritrosedimentazione o dei livelli di proteina C-reattiva	
Leucocitosi, anemia	
Eosinofilia	
Anticorpi anticitoplasma dei neutrofili	
Aumento dell'antigene correlato al fattore VIII (fattore di von Willebrand)	
Crioglobuline	
Immunocomplessi circolanti	
Ematuria, proteinuria, aumento della creatinina sierica	

Da Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.

Tabella 161.3 CARATTERISTICHE CLINICHE E PATOLOGICHE DI ALCUNE VASCULITI INFANTILI			
SINDROME	FREQUENZA	VASI COLPITI	PATOLOGIA CARATTERISTICA
POLIARTERITE			
Poliarterite nodosa	Rara	Arterie muscolari di piccolo e medio calibro e a volte arteriole	Focale segmentale (spesso vicino a biforcazioni); necrosi fibrinoide; microaneurismi gastrointestinali, renali; lesioni a vari stadi evolutivi
Malattia di Kawasaki	Comune	Coronarie e altre arterie muscolari	Trombosi, fibrosi, aneurismi, soprattutto dei vasi coronarici
VASCULITE LEUCOCITOCLASTICA			
Porpora di Henoch-Schönlein	Comune	Arteriole e venule, spesso piccole arterie e vene	Leucocitoclastica; cellule miste, eosinofili, depositi di immunoglobuline A nei vasi colpiti
Angioite da ipersensibilità	Rara	Arteriole e venule	Leucocitoclastica o linfocitaria, eosinofili variabili, occasionalmente granulomatosa; lesioni diffuse allo stesso stadio evolutivo
VASCULITE GRANULOMATOSA			
Granulomatosi di Wegener	Rara	Piccole arterie e vene, occasionalmente vasi più grandi	Tratto respiratorio superiore e inferiore, glomerulonefrite con granulomi necrotizzanti
Sindrome di Churg-Strauss	Rara	Piccole arterie e vene, spesso arteriole e venule	Granulomi extravascolari necrotizzanti; coinvolgimento polmonare; eosinofilia
ARTERITE A CELLULE GIGANTI			
Arterite di Takayasu	Non comune	Grandi arterie	Infiammazione granulomatosa, cellule giganti; aneurismi, dissezione
Arterite temporale	Rara	Arterie di medio e grosso calibro	Infiammazione granulomatosa, arterie a cellule giganti

Da Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 5, 2005, Philadelphia, Elsevier/Saunders.

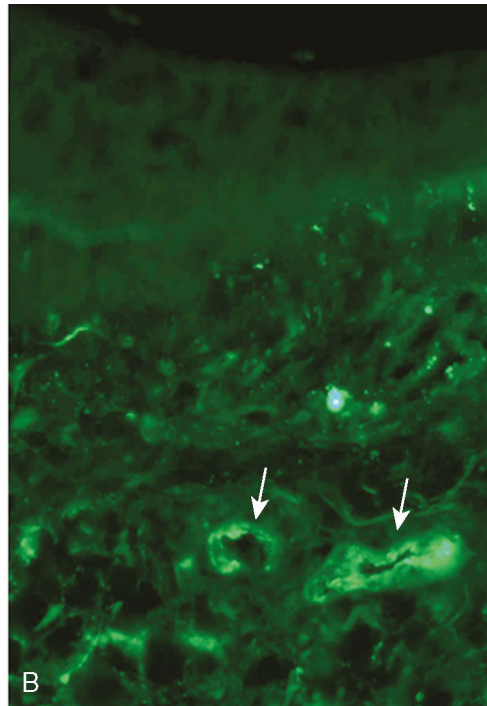


Figura 161.1 A. Tipica porpora palpabile agli arti inferiori di una ragazza affetta da porpora di Henoch-Schönlein. B. Biopsia cutanea della lesione della stessa paziente, che mostra in immunofluorescenza diretta le immunoglobuline A all'interno delle pareti dei capillari dermici.

EPIDEMIOLOGIA

La HSP è presente in tutto il mondo e colpisce tutti i gruppi etnici. L'incidenza è stimata a 14-20/100.000 bambini all'anno e colpisce il sesso maschile più di quello femminile, con un rapporto maschio/femmina pari a 1,2-1,8:1. Il 90% circa dei casi di HSP si ha nei bambini, generalmente di età compresa tra i 3 e i 10 anni. La HSP è molto meno comune negli adulti, nei quali insorgono spesso complicanze severe e croniche. La malattia è più comune in autunno, inverno o primavera, e meno nei mesi estivi. Molti casi di HSP seguono un'infezione documentata delle vie respiratorie superiori.

PATOLOGIA

Le biopsie cutanee mostrano una vasculite dei capillari dermici e delle venule postcapillari. L'infiltrato infiammatorio comprende neutrofili e monociti. L'istopatologia renale evidenzia tipicamente glomerulonefrite proliferativa endocapillare, che va da un processo segmentale focale a un esteso coinvolgimento rapidamente progressivo. In tutti i tessuti, l'immunofluorescenza identifica deposizione di IgA nelle pareti dei piccoli vasi (Fig. 161.1), accompagnata in misura minore da deposizione di C3, fibrina e IgM.

PATOGENESI

L'esatta patogenesi della porpora di Henoch-Schönlein rimane sconosciuta. Data la frequenza di precedenti infezioni delle vie respiratorie superiori, comprese quelle da streptococco di gruppo A, si sospetta un fattore scatenante infettivo. Il comune reperto di deposizione di IgA, e nello specifico di IgA₁, suggerisce che la HSP sia una malattia mediata da IgA e da immunocomplessi IgA. Occasionalmente la HSP si riscontra all'interno di una stessa famiglia, suggerendo con ciò una componente genetica. Gli alleli HLA-B34 e HLA-DRB1*01 sono stati correlati alla nefrite da HSP.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La caratteristica della HSP è l'eruzione cutanea: una porpora palpabile che inizia con macule rosate o pomfi che si sviluppano fino a diventare petecchie, lesioni purpuriche rilevate o ecchimosi più grandi.

A volte si sviluppano bolle e ulcerazioni. Di solito le lesioni cutanee sono simmetriche e si formano in aree soggette alla gravità (arti inferiori) o in punti di pressione (glutei) (Figg. 161.1 e 161.2). Spesso le lesioni cutanee compaiono a gruppi, in genere della durata di 3-10 giorni e possono ripresentarsi fino a 4 mesi dopo l'esordio. È comune anche un edema sottocutaneo localizzato sul



Figura 161.2 Porpora di Henoch-Schönlein. (Da Korting GW: *Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen*, ed 3, Stuttgart, 1982, FK Schattaur Verlag.)

dorso di mani e piedi, nell'area periorbitale, alle labbra, allo scroto o al cuoio capelluto.

Il coinvolgimento muscoloscheletrico, compresi artrite e artralgia, è frequente, con una percentuale che arriva al 75% dei bambini colpiti dalla malattia. L'artrite tende a essere auto-limitantesi e oligoarticolare, con una predilezione per gli arti inferiori, e non porta a deformità. L'artrite di solito si risolve entro 2 settimane, ma può recidivare.

Le manifestazioni gastrointestinali della HSP si verificano in una percentuale che arriva fino all'80% dei bambini con HSP. Esse comprendono dolori addominali, vomito, diarrea, ileo paralitico, melena, invaginazione e ischemia mesenterica o perforazione. Di solito la valutazione endoscopica non è necessaria, ma può identificare una porpora del tratto gastrointestinale.

Il coinvolgimento renale si ha in una percentuale di bambini con HSP che raggiunge il 50% e si manifesta con ematuria, proteinuria, ipertensione, nefrite conclamata, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta o cronica. Nei bambini la progressione a una nefropatia terminale è rara (1-2%) (si veda il Capitolo 509 per una discussione più dettagliata sulla nefropatia da HSP).

Possono verificarsi anche manifestazioni neurologiche della HSP, dovute a ipertensione o a vasculite del sistema nervoso centrale (SNC). Esse comprendono emorragia intracerebrale, convulsioni, cefalee e alterazioni nel comportamento. Altre potenziali manifestazioni della HSP, anche se meno comuni, sono orchite, cardite, malattia infiammatoria oculare, torsione testicolare ed emorragia polmonare.

DIAGNOSI

La diagnosi di HSP è di tipo clinico ed è spesso inequivocabile se è presente l'eruzione cutanea tipica. Tuttavia, in almeno il 25% dei casi, il rash compare dopo altre manifestazioni, rendendo più difficile una diagnosi precoce. I criteri di classificazione per la HSP sono sintetizzati nella **Tabella 161.4**. La diagnosi differenziale della HSP dipende dal coinvolgimento d'organo specifico, ma in genere comprende altre vasculiti dei piccoli vasi, infezioni, coagulopatie e altri processi intra-addominali acuti.

L'edema emorragico acuto (*Acute Hemorrhagic Edema, AHE*), una vasculite leucocitoclastica cutanea isolata che colpisce i bambini di età <2 anni, è clinicamente simile alla HSP. L'AHE si manifesta con febbre; edema dolente a volto, scroto, mani e piedi; ed ecchimosi (in genere di dimensioni maggiori della porpora data dalla HSP) sul volto e sugli arti (Fig. 161.3). Il tronco è risparmiato, ma



Figura 161.3 Lesioni tipiche dell'edema emorragico acuto sul braccio di un neonato. (Da Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB: *Textbook of neonatal dermatology*, Philadelphia, 2001, WB Saunders.)

possono essere visibili petecchie sulle mucose. In genere il paziente è in buone condizioni generali, a eccezione dell'eruzione cutanea. La conta piastrinica è normale o elevata, mentre l'analisi delle urine è normale. L'età più giovane, la natura delle lesioni, l'assenza del coinvolgimento di altri organi e una biopsia possono contribuire a distinguere l'AHE dalla HSP.

REPERTI DI LABORATORIO

Nessun reperto di laboratorio è diagnostico per la HSP. Reperti comuni ma aspecifici comprendono leucocitosi, trombocitosi, lieve anemia e aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) e della proteina C-reattiva (PCR). Nei campioni di feci spesso si riscontra sangue occulto. Il test degli autoanticorpi non è utile dal punto di vista diagnostico se non per escludere altre patologie. I valori di IgA sieriche sono spesso elevati, ma non vengono misurati di routine. È necessaria una valutazione del coinvolgimento renale mediante pressione arteriosa, analisi delle urine e creatininemia.

Nel contesto di disturbi gastrointestinali si effettuano spesso ecografie per verificare l'eventuale presenza di edema della parete intestinale o di un'invaginazione associata, evento comunque raro. Per diagnosticare e trattare l'invaginazione è possibile utilizzare un clisma baritato. Benché in genere non necessarie nella HSP tipica, le biopsie cutanee e renali sono in grado di dare importanti informazioni diagnostiche, in particolare nei casi atipici o severi, e mostrano soprattutto la deposizione di IgA nei tessuti coinvolti.

TRATTAMENTO

Il trattamento per la HSP è di supporto, ed è volto principalmente ad assicurare una sufficiente idratazione, nutrizione e analgesia. Continuano le controversie circa l'uso più appropriato dei glucocorticoidi nella gestione della HSP, ma gli steroidi sono usati prevalentemente per trattare un coinvolgimento gastrointestinale significativo o altre manifestazioni potenzialmente letali. L'uso empirico del prednisone (1 mg/kg/die per 1-2 settimane, seguito da una riduzione progressiva) riduce i dolori addominali e articolari, ma non modifica la prognosi complessiva né previene la nefropatia. Benché siano

Tabella 161.4 CRITERI DI CLASSIFICAZIONE PER LA PORPORA DI HENOC-SCHÖNLEIN

CRITERI DI CLASSIFICAZIONE DELL'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY[†]

Devono essere presenti due dei seguenti criteri:

- Porpora palpabile
- Età all'esordio ≤20 anni
- Angina intestinale (dolore addominale postprandiale, diarrea ematica)
- Biopsia che rileva granulociti intramurali nelle piccole arteriole e/o venule

CRITERI DELLA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM/PEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY[‡]

Devono essere presenti porpora palpabile (in assenza di coagulopatia o trombocitopenia) e uno o più dei seguenti criteri:

- Dolori addominali diffusi
- Artrite o artralgia
- Biopsia del tessuto colpito che rileva deposizione predominante di immunoglobuline A

[†]I criteri di classificazione sono stati sviluppati per l'utilizzo nell'ambito della ricerca e non sono stati validati per la diagnostica clinica.

[‡]Sviluppati per l'uso nelle popolazioni adulte e pediatriche. Adattati da Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of Henoch-Schönlein purpura, *Arthritis Rheum* 33:1114-1121, 1990.

[§]Sviluppati per l'uso solamente nella popolazione pediatrica.

Adattata da Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al: EULAR/PRReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, *Ann Rheum Dis* 65:936-941, 2006.

disponibili pochi dati per dimostrarne l'efficacia, a volte si fa uso di immunoglobuline per via endovenosa e plasmateresi nel contesto di una patologia grave. In alcuni casi, la nefropatia cronica da HSP viene trattata con differenti immunosoppressori, compresi azatioprina, ciclofosfamide e mofetil micofenolato. L'insufficienza renale cronica si sviluppa in una percentuale che arriva fino all'8% dei bambini con nefrite da HSP.

COMPLICANZE

In fase acuta, il coinvolgimento gastrointestinale severo, ad es. la perforazione intestinale, conferisce morbilità e mortalità significative. La nefropatia è la principale complicanza a lungo termine, e si ha nell'1-2% dei bambini con HSP. Essa può svilupparsi fino a 6 mesi dopo la diagnosi, ma questo avviene di rado se i reperti iniziali delle analisi delle urine sono normali. Si raccomanda che i bambini affetti da HSP si sottopongano a un monitoraggio seriale della pressione arteriosa e ad analisi delle urine per i sei mesi successivi alla diagnosi, in particolare quelli che al momento della presentazione avevano ipertensione o esame delle urine alterato.

PROGnosi

Nel complesso, la prognosi della HSP infantile è eccellente, e la maggior parte dei bambini ha un decorso acuto autolimitante. Circa il 30% dei bambini colpiti da HSP ha una o più recidive, in genere a 4-6 mesi dalla diagnosi. Di solito a ogni recidiva i sintomi sono più lievi. I bambini con un decorso iniziale più severo hanno un rischio più elevato di incorrere in una recidiva. La nefropatia cronica si ha nell'1-2% dei bambini con HSP, e circa l'8% dei bambini con nefrite da HSP svilupperà insufficienza renale cronica.



BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

161.2 Arterite di Takayasu

Stacy P. Ardoin e Edward Fels

L'arterite di Takayasu (AT), anche nota come “malattia senza polso”, è una vasculite cronica dei grandi vasi di eziologia sconosciuta che coinvolge prevalentemente l'aorta e i suoi rami principali.

EPIDEMIOLOGIA

Benché l'AT si presenti in tutto il mondo e possa colpire tutti i gruppi etnici, la malattia è più comune negli asiatici. L'età di esordio tipica è tra i 10 e i 40 anni. Fino al 20% degli individui colpiti da AT riceve una diagnosi prima dei 19 anni di età. Possono essere colpiti bambini più piccoli, ma la diagnosi in età infantile è rara. L'AT colpisce prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi documentato di 2-4:1 nei bambini e adolescenti, e di 9:1 tra gli adulti. Le complicanze occlusive sono più comuni negli Stati Uniti, nell'Europa Occidentale e in Giappone, mentre gli aneurismi predominano nel Sud-Est Asiatico e in Africa.

PATOLOGIA

L'AT è caratterizzata da un'inflammatione della parete vascolare che inizia nei vasa vasorum. I vasi interessati vengono infiltrati da linfociti T, cellule natural killer, plasmacellule e macrofagi. Nella tunica media si sviluppano cellule giganti e inflammatione granulomatosa. L'inflammatione persistente danneggia la lamina elastica e la tunica muscolare media, portando a dilatazione dei vasi sanguigni e formazione di aneurismi. I processi di cicatrizzazione progressiva e proliferazione intinale possono portare a stenosi o occlusione del vaso. Le arterie succlavie, renali e carotidi sono i rami aortici più comunemente coinvolti; possono essere colpite anche le arterie polmonari, coronarie e vertebrali.

PATOGENESI

L'eziologia dell'AT rimane sconosciuta. La presenza di linfociti T in abbondanza con un repertorio limitato di recettori T-cellulari nelle lesioni vascolari da AT suggerisce l'importanza dell'immunità cellulare e l'esistenza di un antigene del tessuto aortico specifico ma sconosciuto. L'espressione di interleuchina-1 (IL)-1, IL-6 e fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) risulta essere maggiore nei pazienti con AT attiva rispetto a quelli con AT inattiva e nei soggetti sani di controllo. Inoltre, alcuni individui affetti da AT presentano valori sierici elevati di anticorpi antiendoteliali. È stato proposto ma non provato un collegamento tra l'AT e l'infezione tubercolare. L'aumentata prevalenza di AT in alcune etnie e la sua occasionale presenza in gemelli monozygoti e in alcune famiglie suggeriscono una predisposizione genetica alla malattia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La diagnosi di AT è complessa, poiché le manifestazioni precoci della malattia sono spesso aspecifiche. Di conseguenza, la diagnosi può essere ritardata per diversi mesi e il tempo trascorso prima della diagnosi è spesso più lungo nei bambini che negli adulti. Febbre, malessere, calo ponderale, cefalea, ipertensione, mialgie, artralgie, vertigini e dolori addominali sono sintomi precoci comuni nella fase della malattia precedente quella “senza polso”. Tra i bambini, l'ipertensione e la cefalea costituiscono manifestazioni di esordio particolarmente comuni e dovrebbero far pensare subito all'AT in assenza di spiegazioni alternative. Alcuni individui affetti da AT non riferiscono sintomi sistemici, ma hanno complicanze vascolari. Solo in seguito a una lesione vascolare significativa diventano clinicamente evidenti i segni di ipoperfusione. Manifestazioni tardive della malattia comprendono riduzione del polso, pressioni arteriose asimmetriche, claudicazione, fenomeno di Raynaud, insufficienza renale e sintomi di ischemia polmonare o cardiaca. L'inflammatione può estendersi alla valvola aortica, portando a insufficienza valvolare. Tra gli altri reperti possono esservi versamento pericardico, pericardite, pleurite, splenomegalia e artrite.

DIAGNOSI

Sono stati proposti criteri pediatrici specifici per l'AT, come sintetizzato nelle Tabelle 161.5 e 161.6. È necessario che le radiografie mostrino la presenza di vasculite dei grandi vasi. Serve poi un esame

Tabella 161.5 PROPOSTA DI CRITERI DI CLASSIFICAZIONE PER L'ARTERITE DI TAKAYASU A ESDORDIO PEDIATRICO

Anomalie angiografiche (convenzionale, angio-TC o angio-RM) dell'aorta o dei suoi rami principali e almeno uno dei seguenti criteri:
• Ridotto(i) polso(i) arterioso(i) periferico(i) e/o claudicazione degli arti
• Differenza di pressione arteriosa tra braccia o gambe > 10 mmHg
• Soffi all'aorta e/o ai suoi rami principali
• Ipertensione (definita da dati di riferimento sull'infanzia)

Adattata da Ozen S, Ruperton N, Dillon MJ, et al: EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, *Ann Rheum Dis* 65:936-941, 2006.

Tabella 161.6 SCHEMI DI COINVOLGIMENTO ARTERIOSO NELL'ARTERITE DI TAKAYASU

TIPO	ARTERIE COINVOLTE
I	Solo l'arco aortico Arco aortico e aorta toracica discendente Arco aortico, aorta toracica e addominale Arco aortico e aorta addominale
II	Solo l'aorta toracica discendente Aorta toracica e addominale discendente
III	Coinvolgimento aortico diffuso
IV	Coinvolgimento diffuso dell'aorta e dell'arteria polmonare

Adattata da Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al: Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification, *Int J Cardiol* 54(Suppl):S155-S163, 1996.

obiettivo completo per individuare un soffio aortico, polsi ridotti o asimmetrici e soffi vascolari. Devono essere effettuate quattro misurazioni della pressione arteriosa agli arti; un'asimmetria della pressione sistolica >10 mmHg è indicativa della malattia.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nella fase precoce dell'AT, quando predominano i sintomi aspecifici, la diagnosi differenziale comprende un'ampia gamma di infezioni sistemiche, condizioni autoimmuni e neoplasie. Sebbene l'arterite a cellule giganti, anche nota come "arterite temporale", sia una vasculite dei grandi vasi comune negli adulti, è estremamente rara nell'infanzia. Le condizioni non infiammatorie che possono causare una compromissione dei grandi vasi comprendono la displasia fibromuscolare, la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehlers-Danlos.

REPERTI DI LABORATORIO

Nell'AT i reperti di laboratorio sono aspecifici, e non esiste alcun test di laboratorio specifico. In genere i valori di VES e PCR sono elevati, e altri marcatori aspecifici di infiammazione cronica possono comprendere leucocitosi, trombocitosi, anemia da infiammazione cronica e ipergammaglobulinemia. Gli autoanticorpi sono inutili nella diagnosi dell'AT se non per contribuire a escludere altre patologie autoimmuni.

La valutazione radiografica è essenziale per stabilire il coinvolgimento arterioso dei grandi vasi. Il gold standard resta l'arteriografia convenzionale dell'aorta e dei rami principali, compresi i rami carotidei, della succlavia, polmonari, renali e mesenterici. L'arteriografia convenzionale è in grado di identificare difetti del lume, quali dilatazione, aneurismi e stenosi, anche nei vasi più piccoli quali le arterie mesenteriche. La **Figura 161.4** mostra un'arteriografia convenzionale in un bambino affetto da AT. Benché non ancora completamente validati per l'AT, l'angio-RM e l'angio-TC stanno ottenendo una sempre maggiore accettazione e sono in grado di

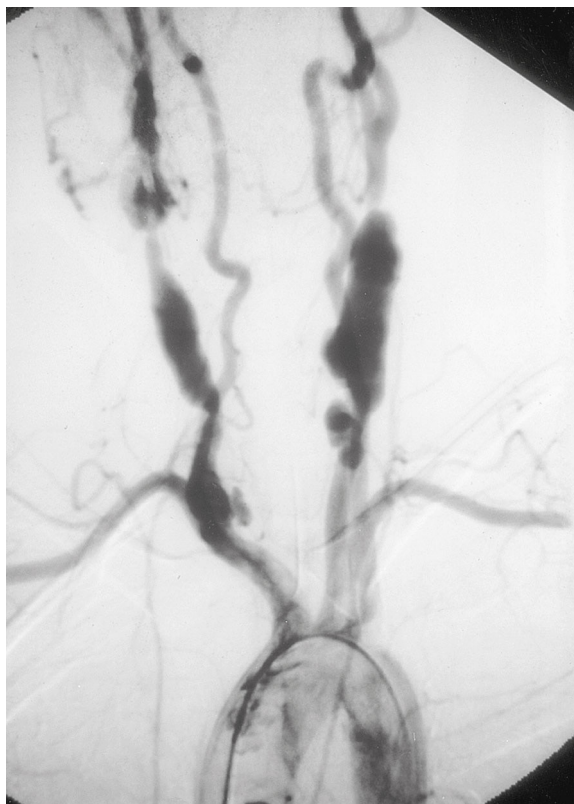


Figura 161.4 Arteriografia convenzionale in un bambino con arterite di Takayasu che mostra una massiva dilatazione carotidea bilaterale, stenosi e dilatazione poststenotica.

fornire importanti informazioni sullo spessore e l'enhancement della parete vascolare, anche se non sono in grado di effettuare l'imaging dei vasi più piccoli con la stessa qualità dell'angiografia convenzionale. La tomografia a emissione di positroni (PET) è in grado di individuare un'infiammazione della parete vascolare, ma non è ancora stata studiata a sufficienza. Anche l'eco color Doppler duplex identifica l'ispessimento della parete vascolare e valuta il flusso arterioso. L'ecocardiografia è raccomandata per valutare il coinvolgimento della valvola aortica. In genere l'imaging vascolare, ripetuto nel tempo, è necessario per valutare la risposta alla terapia e individuare un progressivo danno vascolare.

TRATTAMENTO

A causa della rarità della malattia, le evidenze in grado di guidare la terapia sono scarse. I glucocorticoidi costituiscono la base della terapia; si inizia tipicamente con dosi elevate (1-2 mg/kg/die di prednisone) per poi ridurre gradualmente il dosaggio. Quando l'AT progredisce o recidiva, spesso è necessaria una terapia risparmiatrice di steroidi, che in genere implica metotrexato o azatioprina. La ciclofosfamide è riservata ai casi severi o refrattari. I risultati di piccole casistiche suggeriscono poi che la terapia a base di mofetil micofenolato e anti-TNF- α possa essere efficace in pazienti selezionati. Spesso sono necessari farmaci antipertensivi per controllare la pressione arteriosa a causa del danno vascolare renale.

COMPLICANZE

Il danno vascolare progressivo può portare a stenosi arteriose, aneurismi e occlusioni, che producono sintomi ischemici e possono essere potenzialmente letali o dannosi per gli organi. Tra le potenziali complicanze ischemiche vi sono ictus, compromissione o insufficienza renale, infarto miocardico, ischemia mesenterica e arteriopatia con rischio di amputazione. Quando queste complicanze si verificano o sono imminenti, può essere necessario un intervento con innesto vascolare o angioplastica con catetere e posizionamento di stent per ripristinare un adeguato flusso ematico. È stato riportato un alto tasso di stenosi ricorrente a seguito dell'angioplastica e del posizionamento di stent. Se si sviluppa un'insufficienza aortica significativa può essere necessaria la sostituzione della valvola aortica.

PROGnosi

Sebbene il 20% degli individui con AT abbia un decorso monofasico e una remissione prolungata, la maggior parte soffre di recidive. La sopravvivenza per gli individui colpiti da AT è aumentata notevolmente negli ultimi decenni, anche se nei bambini e negli adolescenti sono riportati tassi di mortalità più elevati. Il tasso di sopravvivenza complessiva stimata per gli individui con AT è del 93% a 5 anni e dell'87% a 10 anni. Tuttavia, la percentuale di morbidità da complicanze vascolari rimane elevata. Date la cronica sofferenza e l'infiammazione endoteliale, probabilmente i bambini e gli adolescenti affetti da AT hanno un rischio elevato di aterosclerosi accelerata. La diagnosi e il trattamento precoci sono essenziali per ottimizzare la prognosi dell'AT.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



161.3 Poliarterite nodosa e poliarterite nodosa cutanea

Stacy P. Ardoin e Edward Fels

La **poliarterite nodosa (PAN)** è una vasculite necrotizzante sistemica che colpisce le arterie di piccolo e medio calibro. Nelle arterie coinvolte a intervalli irregolari si formano aneurismi e stenosi. La PAN cutanea è limitata alla pelle.

EPIDEMIOLOGIA

La PAN è rara nell'infanzia. I due sessi sono colpiti in ugual modo, e l'età media di esordio è 9 anni. La causa è sconosciuta, ma la sua comparsa segue le infezioni, comprese quelle da streptococco di gruppo A ed epatite B cronica, suggerendo con ciò che la PAN rappresenti una risposta autoimmune postinfettiva. Con la PAN sono state anche associate infezioni da parte di altri organismi, compreso il virus di Epstein-Barr, *Mycobacterium tuberculosis*, cytomegalovirus, parvovirus B19 e il virus dell'epatite C.

PATOLOGIA

Le biopsie mostrano una vasculite necrotizzante con granulociti e monociti che infiltrano le pareti delle arterie di piccolo e medio calibro (Fig. 161.5). In genere il coinvolgimento è segmentale e tende a manifestarsi alle biforcazioni dei vasi. Non è presente infiammazione granulomatosa, e raramente si osservano deposizione di complemento e immunocomplessi. Si riscontrano diversi stadi di infiammazione, che vanno da lievi alterazioni infiammatorie a necrosi fibrinoide panmurale associata a formazione di aneurismi, trombosi e occlusione vascolare.

PATOGENESI

Si ritiene che gli immunocomplessi siano patogenetici, ma il meccanismo non è ancora stato chiarito. Non esiste una chiara associazione genetica con la PAN, e non si sa perché la PAN abbia una predilezione per i vasi sanguigni di piccole e medie dimensioni. La parete vascolare infiammata diventa ispessita e stretta, impedendo il flusso sanguigno e contribuendo al danno d'organo caratteristico della patologia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La presentazione clinica della PAN è variabile, ma di solito riflette la distribuzione dei vasi interessati. All'esordio della malattia i sintomi costituzionali sono presenti nella maggior parte dei bambini. Calo ponderale e dolori addominali severi suggeriscono infiammazione e ischemia dell'arteria mesenterica. L'arterite nefrovascolare può provocare ipertensione, ematuria o proteinuria, anche se il coinvolgimento glomerulare è atipico. Le manifestazioni cutanee comprendono porpora, livido reticolare, ulcerazioni e noduli dolorosi. L'arterite che colpisce il sistema nervoso determina accidenti cerebrovascolari, attacchi ischemici transitori, psicosi e

neuropatia periferica ischemica (mononeurite multipla). La miocardite o l'arterite coronarica possono portare a scompenso cardiaco e ischemia miocardica; sono stati anche riferiti casi di pericardite e aritmie. Spesso sono presenti artralgie, artrite o mialgie. Tra i sintomi meno comuni vi sono dolori testicolari che simulano una torsione testicolare, dolore osseo e perdita della vista dovuta ad arterite retinica.

DIAGNOSI

La diagnosi di PAN richiede la dimostrazione di coinvolgimento vascolare alla biopsia o angiografia. La biopsia delle lesioni cutanee mostra la vasculite dei vasi di piccolo o medio calibro (si veda Fig. 161.5). La biopsia renale nei pazienti con manifestazioni renali può mostrare un'arterite necrotizzante. Nei bambini con neuropatia periferica, l'elettromiografia identifica i nervi colpiti, e la biopsia del nervo surale può rivelare una vasculite. L'arteriografia convenzionale costituisce il gold standard nell'imaging diagnostico per la PAN, e rivela aree di dilatazione aneurismatica e stenosi segmentale, con il classico aspetto a "filo di perle" (Fig. 161.6). L'angio-RM e l'angio-TC, alternative di imaging meno invasive, stanno guadagnando credito, ma potrebbero non essere altrettanto efficaci nell'identificare la malattia nei piccoli vasi o nei bambini più piccoli.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le lesioni cutanee precoci possono ricordare quelle della HSP, ma il reperto di lesioni nodulari e la presenza di caratteristiche sistemiche contribuisce alla diagnosi di PAN. Le lesioni polmonari suggeriscono una vasculite ANCA-associata o la malattia di Goodpasture. Altre malattie reumatiche, ad esempio il lupus eritematoso sistemico, hanno un caratteristico coinvolgimento d'organo e autoanticorpi associati che li distinguono dalla PAN. La febbre prolungata e il calo ponderale dovrebbero far pensare subito alla malattia infiammatoria intestinale o a una neoplasia.

REPERTI DI LABORATORIO

Tra i reperti di laboratorio aspecifici vi sono l'aumento di VES e PCR, anemia, leucocitosi e ipergammaglobulinemia. Alterazioni del sedimento urinario, proteinuria ed ematuria indicano nefropatia. Nella PAN cutanea i reperti di laboratorio possono essere normali o simili a quelli della PAN sistemica. I valori elevati degli enzimi epatici possono suggerire un'infezione da epatite B o C. I test sierologici

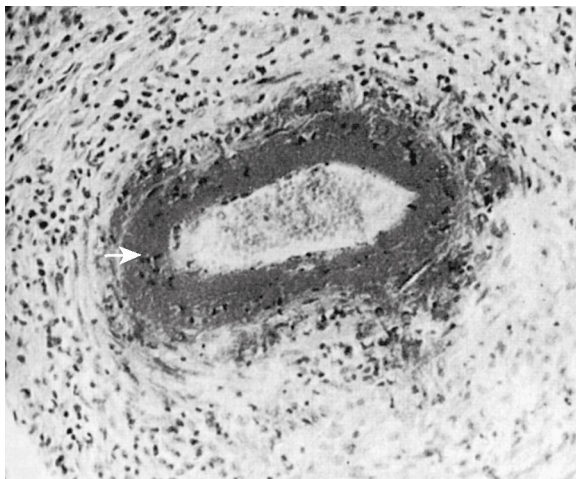


Figura 161.5 Campione biotico di un'arteria muscolare di medie dimensioni che mostra marcata necrosi fibrinoide della parete vascolare (freccia). (Da Cassidy JT, Petty RE: *Polyarteritis and related vasculitides*. In *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.)

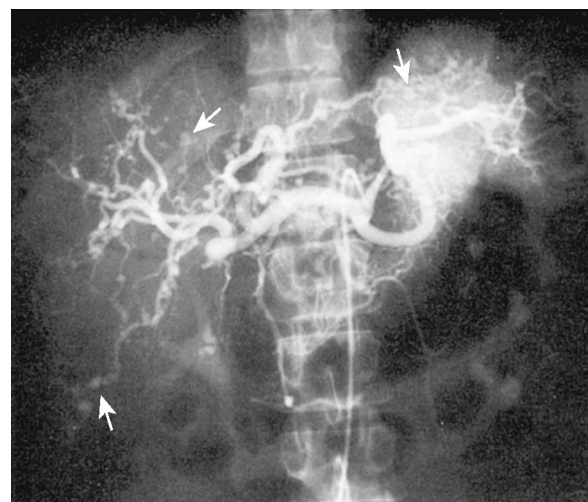


Figura 161.6 Angiografia celiaca in un ragazzo di 18 anni che mostra aneurismi in vasi multipli. (Da Cassidy JT, Petty RE: *Polyarteritis and related vasculitides*. In *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.)

per l'epatite (antigene di superficie dell'epatite B e anticorpo dell'epatite C) devono essere effettuati su tutti i pazienti.

TRATTAMENTO

Tipicamente sono utilizzati i corticosteroidi per via orale (1-2 mg/kg/die) ed endovenosa (30 mg/kg/die), spesso in combinazione con ciclofosfamide per via orale o endovenosa. Se viene identificata l'epatite B, è necessario iniziare un'adeguata terapia antivirale (Cap. 350). La maggior parte dei casi di PAN cutanea è trattabile con i soli corticosteroidi con un dosaggio di 1-2 mg/kg/die. Se viene identificato un fattore scatenante infettivo per la PAN, è necessario prendere in considerazione una profilassi antibiotica. I dati di efficacia sono limitati al trattamento della malattia cutanea recidivante o refrattaria, ma dapsone, metotrexato, azatioprina, talidomide, ciclosporina e agenti anti-TNF sono stati utilizzati con successo.

COMPLICANZE

I noduli cutanei possono ulcerarsi e infettarsi. A seguito del coinvolgimento nefrovascolare della PAN è possibile che si sviluppino ipertensione e nefropatia cronica. Il coinvolgimento cardiaco può portare a una riduzione della funzionalità cardiaca o a coronaropatia. La vasculite mesenterica può predisporre a infarto intestinale, rottura e malassorbimento. L'ictus e la rottura dell'aneurisma dell'arteria epatica sono complicanze rare di questa patologia.

PROGNOSI

Il decorso della PAN varia da una malattia lieve con poche complicanze a una patologia multiorgano severa con elevata morbilità e mortalità. Una terapia immunosoppressiva precoce e aggressiva aumenta le probabilità di remissione clinica. Rispetto alla malattia dell'età adulta, la PAN infantile è associata a una mortalità inferiore. Sono scarse le probabilità che la PAN cutanea si trasformi in patologia sistemica. Il riconoscimento e trattamento precoce della malattia sono importanti per minimizzare potenziali complicanze vascolari a lungo termine.



BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

161.4 Vasculite ANCA-associata

Stacy P. Ardoin e Edward Fels

Le vasculiti ANCA-associate sono caratterizzate da un coinvolgimento dei piccoli vasi, da anticorpi circolanti anticitoplasma dei neutrofili (ANCA) e dalla deposizione di complessi pauci-immuni nei tessuti interessati. La vasculite ANCA-associata si distingue in tre forme distinte: **granulomatosi di Wegener (GW)**, **poliangioite microscopica (PAM)** e **sindrome di Churg-Strauss (SCS)**.

EPIDEMIOLOGIA

La GW è una vasculite granulomatosa necrotizzante dei piccoli vasi che può presentarsi a qualunque età e colpisce il tratto respiratorio e i reni. Benché la maggior parte dei casi di GW si verifichi negli adulti, può presentarsi anche nei bambini, con un'età media alla diagnosi di 14 anni. Vi è una predominanza nel sesso femminile di 3-4:1, e la GW pediatrica è maggiormente prevalente nei bianchi.

La PAM è una vasculite necrotizzante dei piccoli vasi avente caratteristiche cliniche simili a quelle della GW. La SCS è una vasculite granulomatosa necrotizzante dei piccoli vasi associata a un'anamnesi di asma refrattario ed eosinofilia periferica. La PAM e la SCS sono rare nei bambini, e non sembra esservi una predilezione di genere in nessuna delle due malattie.

PATOLOGIA

La vasculite necrotizzante è la caratteristica istologica principale della GW e della PAM. Le biopsie renali mostrano tipicamente glomerulonefrite semilunare con scarsa o nessuna deposizione di immunocomplessi ("pauci-immune"), a differenza delle biopsie di pazienti affetti da LES. Benché l'infiammazione granulomatosa sia comune nella GW e nella SCS, tipicamente non è presente nella PAM. Le biopsie che mostrano infiltrati eosinofili perivascolari permettono di distinguere la sindrome SCS dalla PAM e dalla GW (Tab. 161.7).

PATOGENESI

L'eziologia della vasculite ANCA-associata rimane sconosciuta, anche se nella patogenesi della malattia sono coinvolti neutrofili, monociti e cellule endoteliali. I neutrofili e i monociti sono attivati dagli ANCA, in particolare dagli antigeni ANCA-associati proteinasi-3 (PR3) e mieloperossidasi (MPO), e rilasciano citochine proinfiammatorie quali TNF- α e IL-8. La localizzazione di queste cellule infiammatorie nell'endotelio determina il danno vascolare caratteristico delle vasculiti da ANCA. Il perché il tratto respiratorio e i reni costituiscano gli obiettivi preferiti nella GW e nella PAM non è noto. Agenti infettivi e fattori genetici sono stati implicati nella suscettibilità alla malattia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il decorso precoce della malattia è caratterizzato da sintomi costituzionali aspecifici, tra cui febbre, malessere, calo ponderale, mialgie e artralgie. Nella GW, il coinvolgimento delle vie aeree superiori può manifestarsi sotto forma di sinusite, ulcerazione nasale, epistassi, otite media e perdita dell'udito. I sintomi del tratto respiratorio inferiore comprendono tosse, sibili, dispnea ed emottisi. Un'emorragia polmonare può causare una rapida insufficienza respiratoria. Rispetto alla GW degli adulti, quella infantile è complicata più spesso da stenosi sottoglottica (si veda Fig. 161.5). Il danno alla cartilagine nasale indotto dall'infiammazione può produrre una deformità con

Tabella 161.7 CARATTERISTICHE DIAGNOSTICHE DIFFERENZIALI DELLA VASCLITE DEI PICCOLI VASI

CARATTERISTICA	PORPORA DI HENOCCH-SCHÖNLEIN	GRANULOMATOSI DI WEGENER	SINDROME DI CHURG-STRAUSS	POLIANGIOITE MICROSCOPICA
Segni e sintomi di vasculite dei piccoli vasi*	+	+	+	+
Immunodepositi con predominanza di immunoglobuline A	+	—	—	—
Anticorpi circolanti anticitoplasma dei neutrofili	—	+	+	+
		(PR3)	(MPO > PR3)	(MPO)
Vasculite necrotizzante	—	+	+	+
Infiammazione granulomatosa	—	+	+	—
Asma ed eosinofilia	—	—	+	—

MPO, anticorpi reattivi alla mieloperossidasi; PR3, anticorpi reattivi alla proteinasi 3; +, presenza; —, assenza.

*Tra i segni e sintomi di vasculite dei piccoli vasi vi sono porpora, altre eruzioni cutanee, artralgie, artrite e sintomi costituzionali.

Adattata da Jeannett JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis, *N Engl J Med* 337:1512–1523, 1997.

naso a sella (Fig. 161.7). Il coinvolgimento oftalmico comprende congiuntivite, sclerite, uveite, neurite ottica e pseudotumor orbitale invasivo (che causa proptosi). La vasculite perineurale o la compressione diretta sui nervi da parte delle lesioni granulomatoze possono provocare neuropatie craniche e periferiche. Ematuria, proteinuria e ipertensione segnalano nefropatia. Tra le lesioni cutanee vi sono la porpora palpabile e le ulcere. Il tromboembolismo venoso è una complicanza rara ma potenzialmente fatale. Le frequenze di interessamento d'organo durante il decorso della GW sono: tratto respiratorio, 84%; reni, 88%; articolazioni, 44%; occhi, 60%; cute, 48%; seni, 56%; e sistema nervoso, 12%.

La presentazione clinica della PAM ricorda da vicino quella della GW, benché la sinusopatia sia meno comune. Come la GW, la SCS provoca spesso infiammazione del tratto respiratorio superiore e inferiore, ma la distruzione della cartilagine è rara. A differenza della GW, nella SCS il coinvolgimento renale è insolito,

e la SCS tende a interessare i nervi, il tratto gastrointestinale, il pericardio e la cute.

DIAGNOSI

La GW dovrebbe essere presa in considerazione nei bambini con sinusite scarsamente responsiva alle cure, infiltrati polmonari ed evidenza di nefrite. Spesso la radiografia toracica non riesce a individuare le lesioni polmonari, e la TC toracica può mostrare noduli, opacità a vetro smerigliato, linfadenopatia mediastinica e lesioni cavitare (Fig. 161.8). La diagnosi è confermata dalla presenza di ANCA specifici per l'antiproteinasi 3 (anti-PR3) (PR3-ANCA) e dal riscontro di vasculite granulomatosa necrotizzante alla biopsia polmonare, sinusale o renale. Il risultato del test ANCA è positivo nel 90% circa dei bambini con GW, e la presenza di anti-PR3 aumenta la specificità del test.

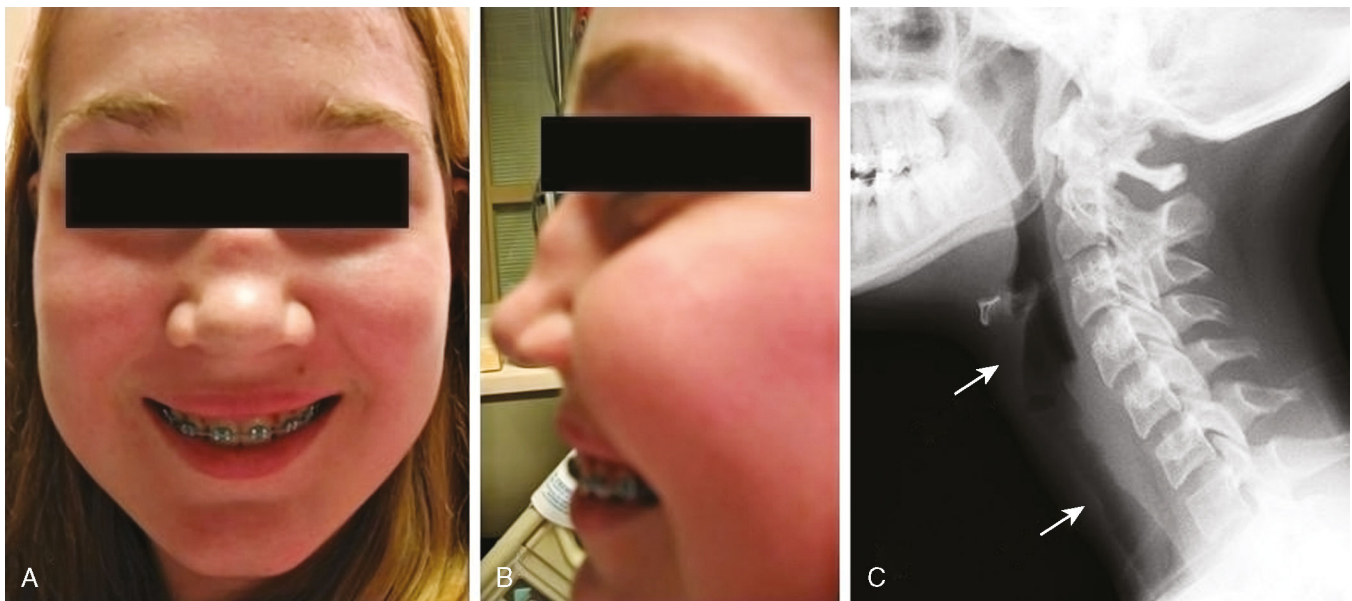


Figura 161.7 A e B. Vista anteriore e laterale di una deformità con naso a sella in una adolescente affetta da granulomatosi di Wegener. C. Segmento di irregolarità tracheale posteriore sottoglottica (tra le frecce) in una radiografia laterale del collo della stessa paziente.

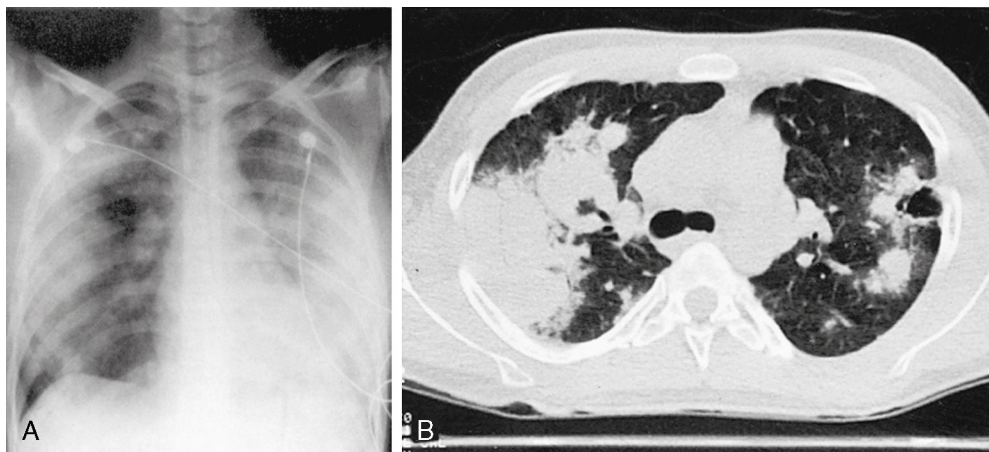


Figura 161.8 Radiografie di una patologia del tratto respiratorio inferiore nella granulomatosi di Wegener. A. Radiografia toracica di una ragazza di 14 anni con granulomatosi di Wegener ed emorragia polmonare. Si notano estesi infiltrati cotonosi bilaterali. (Da Cassidy JT, Petty RE: *Granulomatous vasculitis, giant cell arteritis and sarcoidosis*. In *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 3, Philadelphia, 1995, Elsevier/Saunders.) B. TC toracica su un ragazzo di 17 anni con granulomatosi di Wegener. Sono presenti consolidamento dello spazio aereo, ispessimento settale e una singola lesione cavitaria. (Da Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 10, vol 1, Philadelphia, 2004, Mosby.)

Anche nella PAM sono spesso presenti gli ANCA, ma hanno una reattività alla mieloperossidasi (MPO-ANCA). La PAM è distinguibile dalla poliarterite nodosa (PAN) per la presenza di ANCA e per la tendenza all'interessamento dei piccoli vasi. La ricerca degli ANCA è positiva nel 70% circa dei casi di SCS, e gli MPO-ANCA sono più comuni dei PR3-ANCA. La presenza di asma cronico e di eosinofilia periferica suggerisce la diagnosi di SCS.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nelle altre malattie granulomatoze, quali sarcoidosi e tubercolosi, gli ANCA sono assenti. La malattia di Goodpasture è caratterizzata da anticorpi anti-membrana basale glomerulare. Farmaci quali propiltiouracile, idralazina e minociclina sono associati alla vasculite da ANCA farmaco-indotta. Il lupus eritematoso sistemico può manifestarsi sotto forma di emorragia polmonare e nefrite.

REPERTI DI LABORATORIO

Valori elevati di VES, PCR, leucocitosi e trombocitosi sono presenti nella maggior parte dei pazienti con una vasculite ANCA-associata, ma sono comunque dati aspecifici. L'anemia può essere dovuta a infiammazione cronica o emorragia polmonare. Gli anticorpi ANCA mostrano due distinti quadri di immunofluorescenza: perinucleare (p-ANCA) e citoplasmatica (c-ANCA). Inoltre, gli ANCA sono anche definibili per la loro specificità per l'antigene PR3 o MPO. Come sintetizzato nella Tabella 161.4, la GW è fortemente associata agli anticorpi c-ANCA/anti-PR3.

TRATTAMENTO

Quando vi è un significativo interessamento del tratto respiratorio inferiore o dei reni, in genere la terapia iniziale prevede corticosteroidi (2 mg/kg/die per via orale o 30 mg/kg/die × 3 giorni per via endovenosa) in associazione a ciclofosfamide per via orale tutti i giorni (2 mg/kg/die). Successivamente, entro 3-6 mesi, una volta ottenuta la remissione, i pazienti vengono portati gradualmente a una terapia meno tossica (di solito metotrexato o azatioprina). Viene spesso prescritto il trimetoprim-sulfametossazolo (una compressa da 180 mg/800 mg 3 volte/settimana) come profilassi contro l'infezione da *Pneumocystis carinii* e per ridurre la colonizzazione batterica del tratto respiratorio superiore da parte di *Staphylococcus aureus*, che potrebbe riattivare la malattia. Se la patologia è limitata al tratto respiratorio superiore, la terapia di prima linea può essere costituita da corticosteroidi (1-2 mg/kg/die) e metotrexato (0,5-1,0 mg/kg/die).

COMPLICANZE

Le lesioni a carico del tratto respiratorio superiore possono invadere l'orbita e minacciare il nervo ottico, mentre le lesioni dell'orecchio possono causare una perdita dell'udito permanente. Tra le complicanze respiratorie vi sono emorragia polmonare potenzialmente letale e ostruzione delle vie aeree superiori a causa di stenosi sottoglottica. La malattia polmonare cronica secondaria a infiammazione granulomatosa, lesioni cavitari e cicatrizzazione possono predisporre a complicanze infettive. La glomerulonefrite cronica può progredire fino a nefropatia terminale in un sottogruppo di pazienti con malattia sottotrattata o allo stadio avanzato.

PROGnosi

Il decorso è variabile ma è accompagnato da recidiva nel 75% circa dei pazienti. La mortalità si è ridotta con l'introduzione della ciclofosfamide e di altri immunosoppressori. Rispetto agli adulti, i bambini affetti da vasculite ANCA-associata hanno meno morbidità e neoplasie associate al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

161.5 Altre sindromi vasculitiche

Stacy P. Ardoin e Edward Fels

Oltre alle vasculiti più comuni trattate nelle pagine precedenti, nell'infanzia possono verificarsi altre condizioni vasculitiche, la più comune delle quali è la malattia di Kawasaki (trattata nel Capitolo 160). La **vasculite da ipersensibilità** è una vasculite cutanea scatenata da farmaci o dall'esposizione a tossine. L'eruzione cutanea è rappresentata da porpora palpabile o altri tipi di esantemi aspecifici. Le biopsie cutanee rilevano alterazioni caratteristiche della **vasculite leucocitoclastica** (piccoli vasi con infiltrazione neutrofila perivascolare o extravascolare). La **vasculite orticarioide ipocomplementemica** coinvolge i piccoli vasi e si manifesta con un'orticaria ricorrente che si risolve nel giro di diversi giorni lasciando un'iperpigmentazione residua. Questa condizione è associata a bassi livelli di componente del complemento C1q e a reperti sistemici che comprendono febbre, sintomi gastrointestinali, artrite e glomerulonefrite. La **vasculite crioglobulinemica** può complicare una crioglobulinemia mista essenziale ed è una vasculite dei piccoli vasi che colpisce cute, articolazioni, reni e polmoni. L'**angioite primaria del sistema nervoso centrale** (*Primary Angiitis of the Central Nervous System*, PACNS) è una vasculite confinata al sistema nervoso centrale e necessita dell'esclusione di altre vasculiti sistemiche. L'**angioite benigna del sistema nervoso centrale** (*Benign Angiitis of the Central Nervous System*, BACNS), anche nota come **angiopatia transitoria del SNC**, ne rappresenta una variante autolimitante. La **sindrome di Cogan** nei bambini è rara; tra le sue potenziali manifestazioni cliniche vi sono sintomi costituzionali, malattia infiammatoria oculare, disfunzioni vestibolo-uditive, artrite e aortite.

L'identificazione di queste sindromi vasculitiche richiede un'anamnesi e un esame obiettivo completi. Altre considerazioni diagnostiche sono indicate nella Tabella 161.8. Benché la terapia sia personalizzata in base alla gravità della malattia, in genere il trattamento comprende prednisone (fino a 2 mg/kg/die) più farmaci immunosoppressori risparmiatori di steroidi, se necessario. Per la vasculite da ipersensibilità, se possibile sarebbe indicata l'eliminazione del farmaco o della tossina scatenante.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

Tabella 161.8 CONSIDERAZIONI DIAGNOSTICHE PER ALTRE SINDROMI VASCULITICHE

SINDROME VASCULITICA	APPROCCIO ALLA DIAGNOSI
Vasculite da ipersensibilità	Biopsia cutanea che rileva vasculite leucocitoclastica
Vasculite orticarioide ipocomplementemica	Biopsia del tessuto colpito che rileva vasculite dei piccoli vasi Bassi livelli di C1q circolante
Vasculite crioglobulinemica	Biopsia del tessuto colpito che rileva vasculite dei piccoli vasi Misurazione delle crioglobuline sieriche Esclusione dell'infezione da epatite B e C
Angioite primaria del SNC	Evidenze da angiografia convenzionale, angio-TC o angio-RM di vasculite del SNC Ipotesi di biopsia cerebrale o durale
Angioite benigna del SNC	Evidenze da angiografia convenzionale, angio-TC o angio-RM di vasculite del SNC
Sindrome di Cogan	Valutazioni oftalmologiche e audiometriche Evidenze da angiografia convenzionale, angio-TC o angio-RM di vasculite aortica o del SNC

RM, risonanza magnetica; SNC, sistema nervoso centrale; TC, tomografia computerizzata.

Capitolo 162

Sindrome da dolore muscoloscheletrico

Kelly K. Anthony e Laura E. Schanberg

I bambini lamentano spesso dolori muscoloscheletrici durante le visite dai pediatri di famiglia, dolori che costituiscono il sintomo di presentazione più comune nei bambini indirizzati alle cliniche reumatologiche pediatriche. Le stime di prevalenza sul dolore muscoloscheletrico persistente in gruppi campione vanno dal 10 al 30% circa. Benché patologie quali l'artrite idiopatica giovanile e il lupus eritematoso sistemico (LES) si possano manifestare con dolore muscoloscheletrico persistente, in genere la maggior parte di tali dolori nei bambini è di natura benigna, e attribuibile a traumi, sforzi eccessivi e normali variazioni della crescita scheletrica. Esiste un sottogruppo di bambini in cui si sviluppa dolore cronico che persiste in assenza di anomalie fisiche e di laboratorio. Inoltre, i bambini con sindromi da dolore muscoloscheletrico idiopatico tipicamente hanno un marcato distress soggettivo e compromissione funzionale. Il trattamento ottimale dei bambini con sindromi da dolore muscoloscheletrico comprende interventi farmacologici e non.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Tutte le sindromi da dolore muscoloscheletrico cronico comprendono dolori della durata di almeno 3 mesi in assenza di anomalie oggettive all'esame obiettivo e ai test di laboratorio. Inoltre, spesso i bambini e gli adolescenti affetti da sindromi da dolore muscoloscheletrico lamentano dolori persistenti nonostante precedenti terapie a base di farmaci antinfiammatori non steroidei e analgesici. La sede varia, con il dolore localizzato a un singolo arto o più diffuso e a carico di più arti. La prevalenza delle sindromi da dolore muscoloscheletrico aumenta con l'età ed è più elevata nel sesso femminile, per cui le adolescenti sono a più alto rischio.

I dolori nei bambini e negli adolescenti con tali sindromi sono comunemente accompagnati da disagio psicologico, disturbi del sonno e compromissione funzionale a casa, a scuola e nelle relazioni con gli amici. Il disagio psicologico può comprendere sintomi di ansia e depressione, ad esempio frequenti crisi di pianto, affaticabilità, disturbi del sonno, senso di inutilità, scarsa concentrazione e frequenti preoccupazioni. Infatti, un numero significativo di bambini affetti da sindromi da dolore muscoloscheletrico mostra tutta la gamma dei sintomi psicologici, giustificando una diagnosi concomitante di un disturbo d'ansia o dell'umore (ad es. episodio di depressione maggiore, disturbo da ansia generalizzato). Nei bambini con sindromi da dolore muscoloscheletrico, i **disturbi del sonno** possono comprendere difficoltà a prendere sonno, risvegli notturni ripetuti, alterazione del ciclo sonno-veglia con aumento del sonno durante il giorno, sonno non ristoratore e affaticabilità.

In questi bambini e adolescenti, l'insieme di dolore, disagio psicologico e disturbi del sonno porta spesso a un elevato grado di compromissione funzionale. La scarsa frequenza scolastica è comune, e i bambini possono fare fatica a effettuare con successo altre attività quotidiane legate alla cura di se stessi e alla partecipazione a lavoretti domestici. Anche le relazioni con gli amici possono soffrirne, a causa delle ridotte opportunità di interazione sociale dovute al dolore. Di conseguenza, spesso i bambini e gli adolescenti affetti da sindromi da dolore muscoloscheletrico lamentano solitudine e isolamento sociale, con pochi amici e mancata partecipazione ad attività extracurricolari.

DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi di una sindrome da dolore muscoloscheletrico è tipicamente di esclusione, quando esami obiettivi e di laboratorio attenti e ripetuti non rivelano alcuna eziologia. Al momento della presentazione iniziale, tutti i bambini che lamentano dolore necessitano

di un'attenta anamnesi clinica e di un esame obiettivo completo per individuare un'eziologia ovvia (ad es. distorsioni, stiramenti o fratture), le caratteristiche del dolore (localizzato o diffuso) e segni di un coinvolgimento sistemico. Un'anamnesi completa può essere particolarmente utile per dare indicazioni circa la possibilità di una malattia sistemica o sottostante. La presenza di febbre recente o in corso può indicare un processo infiammatorio o neoplastico se il dolore è anche accompagnato da sintomi che peggiorano col tempo oppure calo ponderale.

La ripetizione di esami obiettivi su bambini con dolori muscoloscheletrici può rivelare il possibile sviluppo e possibili manifestazioni di malattie reumatiche o di altro tipo. La necessità di ulteriori esami deve essere personalizzata in base ai sintomi specifici e ai reperti fisici riscontrati. Andrebbero effettuate radiografie e/o uno screening di laboratorio nel caso si sospettino determinati processi patologici sottostanti. Tra i possibili indicatori di una causa grave, e non benigna, di dolore muscoloscheletrico vi sono dolore presente a riposo e che migliora facendo attività, presenza di tumefazione articolare all'esame obiettivo, rigidità o limitata estensione del movimento articolare, dolorabilità ossea, debolezza muscolare, stentata crescita e/o calo ponderale e sintomi costituzionali (ad es. febbre, malessere) (Tab. 162.1). È probabile che nei bambini in cui il dolore è secondario a infezione ossea o articolare, LES o neoplasia i risultati di un emocromo completo e della velocità di eritrosedimentazione (VES) siano alterati. Tumori ossei, fratture e altre patologie focali derivanti da infezioni, neoplasie o traumi sono spesso identificabili mediante studi di imaging, comprese radiografie senza contrasto, RM e scintigrafie ossee con tecnezio 99m.

La presenza di dolore persistente accompagnato da disagio psicologico, disturbi del sonno e/o compromissione funzionale, in assenza di anomalie obiettive dei reperti fisici o di laboratorio, suggerisce una diagnosi di sindrome da dolore muscoloscheletrico. Tutte le sindromi da dolore muscoloscheletrico pediatrico condividono questa generale varietà di sintomi alla presentazione. Numerose sindromi da dolore più specifiche viste abitualmente dai

Tabella 162.1 POTENZIALI INDICATORI DI CAUSE BENIGNE VS SEVERE DEL DOLORE MUSCOLOSCHIELETRICO

REPERTO CLINICO	CAUSA BENIGNA	CAUSA SEVERA
Effetti del riposo vs attività fisica sul dolore	Migliora con il riposo e peggiora con l'attività fisica	Migliora con l'attività fisica e presente a riposo
Momento del giorno in cui compare il dolore	Fine del giorno e durante la notte	Mattina*
Tumefazione articolare obiettiva	No	Sì
Caratteristiche articolari	Ipermobilità/normale	Rigidità, limitata estensione del movimento
Dolorabilità ossea	No	Sì
Forza muscolare	Normale	Ridotta
Crescita	Modalità di crescita normale o aumento ponderale	Crescita stentata e/o calo ponderale
Sintomi costituzionali (ad es. febbre, malessere)	Affaticamento senza altri sintomi costituzionali	Sì
Reperti di laboratorio	Emocromo completo, VES, PCR normali	Emocromo completo, VES, PCR alterati
Reperti radiografici	Normali	Versamento, osteopenia, bande metafisarie radiotrasparenti, perdita dello spazio articolare, distruzione ossea

*Il dolore da cancro è spesso forte e peggiora durante la notte.

CBC, emocromo completo; PCR, proteina C-reattiva; VES, velocità di eritrosedimentazione.

Adattata da Malleson PN, Beauchamp RD: Diagnosing musculoskeletal pain in children, *Can Med Assoc J* 165:183-188, 2001.

pediatri di famiglia possono essere differenziate in base alle regioni anatomiche e ai sintomi associati. Un elenco completo delle sindromi da dolore muscoloscheletrico pediatrico è consultabile nella **Tabella 162.2**; esse comprendono dolori della crescita (Cap. 147), fibromialgia (Cap. 162.1), sindrome da dolore regionale complesso (Cap. 162.2), sindromi da dolore localizzato, dolore lombare e sindromi da dolore cronico correlate allo sport (ad es. malattia di Osgood-Schlatter).

TRATTAMENTO

Obiettivo primario del trattamento per le sindromi pediatriche da dolore muscoloscheletrico è il miglioramento funzionale, mentre il secondo è la riduzione del dolore, anche se questi due risultati possono anche non aversi simultaneamente. Infatti, è comune che i bambini che soffrono di queste sindromi continuino a lamentare dolore anche dopo il recupero della normale funzionalità (ad es. aumento della frequenza scolastica e della partecipazione ad attività extracurricolari). Per tutti i bambini e gli adolescenti affetti da sindromi pediatriche da dolore muscoloscheletrico la regolare frequenza scolastica è essenziale, perché in questa fascia d'età costituisce un segnale di normalità. La duplice natura del trattamento, indirizzato sia alla funzione sia ai dolori, deve essere chiaramente spiegata ai bambini e alle loro famiglie, in modo da definire meglio i parametri di misurazione dei successi raggiunti.

Tabella 162.2 SINDROMI DA DOLORE MUSCOLOSCHIELETICO COMUNI NEI BAMBINI IN BASE ALLA REGIONE ANATOMICA	
REGIONE ANATOMICA	SINDROME(I) DA DOLORE
Spalla	Sindrome da conflitto
Gomito	Gomito del lanciatore Fratture da avulsione Osteocondrite dissecante Gomito del tennista Malattia di Panner
Braccio	Sindrome da ipermobilità localizzata Sindrome da dolore regionale complesso
Bacino e anca	Lesioni da avulsione Displasia congenita dell'anca Malattia di Legg-Calvé-Perthes Epifisiolisi femorale
Ginocchio	Osteocondrite dissecante Malattia di Osgood-Schlatter Sindrome di Sinding-Larsen Sindrome patello-femorale Sindromi da disallineamento
Gamba	Dolori di crescita Sindrome da dolore regionale complesso Sindrome da ipermobilità localizzata Sindrome della loggia tibiale anteriore attenuata Fratture da stress Sindromi compartimentali
Piede	Fascite plantare Coalizione tarsale Fratture da stress Tendinite del tendine di Achille Borsite giovanile
Colonna vertebrale	Tensione muscoloscheletrica Spondilolistesi Spondilolisi Scoliosi Malattia di Scheuermann (cifosi) Dolore lombare
Generalizzate	Sindrome da ipermobilità Fibromialgia giovanile Sindrome da dolore generalizzato

Adattata da Anthony KK, Schanberg LE: Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents, *Rheum Dis Clin N Am* 33:625–660, 2007.

In genere le modalità terapeutiche raccomandate comprendono terapia fisica e/o occupazionale, interventi farmacologici e interventi cognitivo-comportamentali e/o altri approcci psicoterapeutici. Obiettivo basilare della fisioterapia è quello di migliorare la funzionalità fisica del bambino, e dovrebbe comprendere la partecipazione a esercizi aerobici impegnativi ma gradualmente. L'approccio farmacologico deve essere utilizzato con giudizio. Gli antidepressivi triciclici a basso dosaggio (amitriptilina 10-50 mg per via orale 30 minuti prima di andare a letto) sono indicati per il trattamento dei disturbi del sonno, mentre l'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (sertralina 10-20 mg al giorno) può risultare utile per il trattamento di ansia e depressione, se presenti. Una valutazione psicologica può essere giustificata se questi sintomi non si risolvono con i tentativi terapeutici iniziali o se sono presenti pensieri suicidi. Gli approcci cognitivo-comportamentali e/o altri interventi psicoterapeutici hanno tipicamente lo scopo di insegnare a bambini e adolescenti come controllare le risposte comportamentali, cognitive e psicologiche al dolore. Componenti specifiche spesso comprendono ristrutturazione cognitiva, rilassamento, distrazione e capacità di risoluzione dei problemi; tra gli altri obiettivi della terapia vi sono igiene del sonno e programmazione delle attività, il tutto allo scopo di ripristinare gli schemi normali del sonno e le attività della vita quotidiana. Possono rendersi necessari approcci familiari se a livello familiare si identificano barriere al successo terapeutico. Esempi di ciò possono essere strategie genitoriali o dinamiche familiari che mantengono nei bambini la propensione a lamentarsi per il dolore e modelli errati per la gestione del dolore in famiglia.

COMPLICANZE E PROGNOSI

Le sindromi da dolore muscoloscheletrico possono influenzare negativamente sia lo sviluppo del bambino sia la percezione del proprio ruolo nel futuro. Il dolore che si aggrava e l'associarsi di sintomi di depressione e di ansia possono portare a consistenti assenze da scuola, isolamento dai propri coetanei e ritardi nello sviluppo nell'adolescenza e nella prima età adulta. Nello specifico, gli adolescenti con sindromi da dolore muscoloscheletrico possono non riuscire a raggiungere il livello di autonomia e indipendenza necessario per le attività adeguate per la propria età, quali andare all'università, vivere fuori casa e mantenere un lavoro. Fortunatamente, non tutti i bambini e gli adolescenti affetti da queste sindromi hanno un tale grado di compromissione, e la probabilità di un esito positivo aumenta con un approccio terapeutico multidisciplinare.

DOLORI DI CRESCITA

Anche noti come dolori notturni benigni dell'infanzia, i dolori di crescita colpiscono il 10-20% dei bambini, con un picco di incidenza tra i 4 e gli 8 anni d'età. La causa più frequente di dolore muscoloscheletrico ricorrente nei bambini, i dolori della crescita sono intermittenti e bilaterali, colpiscono prevalentemente la parte anteriore della coscia e il polpaccio, ma non le articolazioni. In genere i bambini descrivono crampi o dolore intenso che compaiono in tardo pomeriggio o in serata. Spesso il dolore sveglia il bambino durante il sonno, ma passa velocemente con un massaggio o l'assunzione di analgesici; non si ha mai dolore la mattina successiva (Tab. 162.3). I reperti fisici sono normali e l'andatura non è compromessa. I dolori di crescita sono di solito considerati una condizione benigna e limitata nel tempo; tuttavia, vi sono evidenze crescenti che suggeriscono che i dolori di crescita rappresentino una sindrome di amplificazione del dolore. Infatti, questi dolori persistono in una percentuale significativa di bambini, e alcuni di essi sviluppano altre sindromi dolorose, quali dolori addominali e cefalea. Studi recenti suggeriscono che è più probabile che questo tipo di dolori persista nei bambini con un genitore con un'anamnesi di una sindrome dolorosa, e nei bambini con soglie del dolore più basse. La terapia si concentra su rassicurazione, educazione e una salutare igiene del sonno.

Tabella 162.3 DEFINIZIONE DI "DOLORI DI CRESCITA"

	INCLUSIONI	ESCLUSIONI
Natura del dolore	Intermittente; alcuni giorni e notti privi di dolore	Persistente; intensità crescente
Monolaterale o bilaterale	Bilaterale	Monolaterale
Sede del dolore	Coscia anteriore, polpaccio, ginocchio posteriore – muscolare	Dolore articolare
Comparsa del dolore	Tardo pomeriggio o sera	Dolore ancora presente la mattina successiva
Reperti obiettivi	Normali	Tumefazione, eritema, dolorabilità; infezione o trauma locale; ridotta estensione del movimento articolare; zoppia
Reperti di laboratorio	Normali	Evidenza obiettiva di alterazioni, ad esempio VES, radiografia, scintigrafia ossea

Da Evans AM, Scutter SD: Prevalence of "growing pains" in young children, *J Pediatr* 145:255–258, 2004.

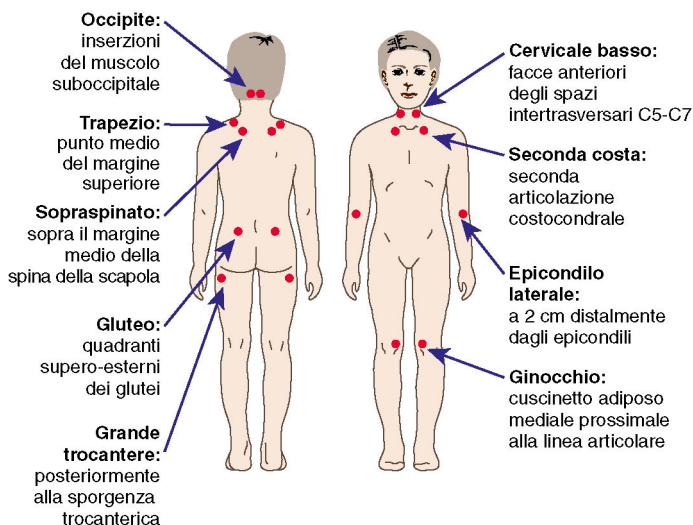
**BIBLIOGRAFIA**

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

162.1 Fibromialgia

Kelly K. Anthony e Laura E. Schanberg

La **sindrome da fibromialgia primaria giovanile (Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome, JPFS)** è una comune sindrome pediatrica da dolore muscoloscheletrico. Circa il 25-40% dei bambini affetti da sindromi da dolore cronico può ricevere una diagnosi di sindrome da fibromialgia primaria giovanile. Benché non siano stati fissati criteri diagnostici specifici per la JPFS, tutti i bambini e gli adolescenti affetti da questa malattia soffrono di dolore muscoloscheletrico diffuso in almeno tre aree del corpo che persiste per almeno 3 mesi in assenza di una condizione sottostante. I risultati dei test di laboratorio sono normali e l'esame obiettivo rivela almeno 5 zone dolenti ben definite (Fig. 162.1). I bambini e gli adolescenti che soffrono di JPFS hanno numerosi altri sintomi associati, compresi sonno non ristoratore, affaticabilità, ansia o tensione cronica, cefalee croniche, tumefazione soggettiva dei tessuti molli e dolore influenzato da atti-

**Figura 162.1** Zone dolenti nella fibromialgia.

vità fisica, condizioni climatiche e ansia o stress. Vi è una notevole sovrapposizione tra i sintomi associati alla JPFS e quelli correlati ad altri **disturbi funzionali** (ad es. sindrome dell'intestino irritabile, emicranie, disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare, sindrome premestruale, disturbi dell'umore e dell'ansia e sindrome da affaticamento cronico), e questo fa sorgere il sospetto che questi disturbi possano fare parte di uno spettro più ampio di sindromi correlate. Sebbene la causa precisa della JPFS sia sconosciuta, vi è una sempre maggiore consapevolezza del fatto che la comparsa e il mantenimento della malattia sono correlati a fattori sia biologici sia psicologici. La JPFS è un'anomalia dell'elaborazione del dolore caratterizzata da alterata fisiologia del sonno, aumentata percezione del dolore con livelli anormali di sostanza P nel liquido cerebrospinale, disturbi dell'umore e alterazione dell'asse ipotalamico-pituitario-surrenale e di altri assi neuroendocrini, con conseguente riduzione della soglia del dolore nelle zone dolenti e aumento della sensibilità al dolore. I bambini e gli adolescenti affetti da fibromialgia spesso si ritrovano poi in un circolo vizioso di dolore, per cui i sintomi si sommano l'uno sull'altro e contribuiscono alla comparsa e al mantenimento di nuovi sintomi (Fig. 162.2).

La JPFS ha un decorso cronico che può influenzare negativamente la salute e lo sviluppo del bambino. Gli adolescenti con questa malattia che non ricevono una terapia o ne ricevono una inadeguata possono abbandonare la scuola e l'ambiente sociale, complicando così la loro transizione all'età adulta. Il trattamento della JPFS segue in genere le consensus dell'American Pain Society. Gli obiettivi principali sono il ripristino della funzionalità e il miglioramento del dolore, e la terapia dovrebbe riguardare anche i disturbi del sonno e dell'umore concomitanti. Le strategie terapeutiche comprendono educazione di genitori e bambini, interventi farmacologici, approcci basati sull'esercizio fisico e interventi psicologici. Si raccomanda un esercizio fisico di intensità graduale, mentre l'approccio psicologico dovrebbe comprendere un training sulle capacità di gestione del dolore e dello stress e sull'igiene del sonno. La terapia farmacologica da sola, benché parzialmente inefficace, può comprendere antidepressivi triciclici (amitriptilina 10-50 mg per via orale 30 minuti prima di andare a letto), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (sertralina 10-20 mg al giorno) e anticonvulsivanti. Il pregabalin è stato approvato dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della fibromialgia negli adulti, ma non è ancora stato studiato nei bambini. In genere nei bambini non si usano i miorilassanti, in quanto spesso incidono negativamente sulle prestazioni scolastiche.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

**Figura 162.2** Ciclo promotore dei sintomi della sindrome da fibromialgia primaria giovanile e del loro mantenimento. (Adattata da Anthony KK, Schanberg LE: Juvenile primary fibromyalgia syndrome, *Curr Rheumatol Rep* 3:162–171, 2001.)

162.2 Sindrome da dolore regionale complesso

Kelly K. Anthony e Laura E. Schanberg

La **sindrome da dolore regionale complesso** (*Complex Regional Pain Syndrome*, CRPS) è caratterizzata da un dolore urente continuo agli arti successivo a una ferita, a immobilizzazione o a un altro evento avverso che colpisce un'estremità. La CRPS1, in passato denominata distrofia simpatica riflessa, non mostra evidenze di lesioni nervose, mentre la CRPS2, in passato denominata causalgia, segue una precedente lesione ai nervi. Le principali caratteristiche associate sono un dolore sproporzionato all'evento scatenante, **allodinia** (una più elevata risposta al dolore in seguito a stimoli normalmente non fastidiosi) persistente, **iperalgia** (esagerata reattività al dolore in seguito a stimoli fastidiosi), tumefazione delle estremità distali e indicatori di una **disfunzione autonoma** (ad es. cianosi, marezatura e iperidrosi) (Tab. 162.4).

La diagnosi necessita dei seguenti sintomi: un evento avverso iniziale o una immobilizzazione; dolore continuo, allodinia, iperalgesia sproporzionata all'evento scatenante; evidenza di edema, anomalie del flusso ematico a livello cutaneo o ipersudorazione; oltre all'esclusione di altri disturbi. Le caratteristiche associate comprendono atrofia dei capelli o delle unghie; alterazioni nella crescita dei capelli; perdita di mobilità articolare; astenia, tremori, distonia; e dolore simpatico protratto.

Benché la maggior parte dei pazienti pediatrici affetti da CRPS si presenti con un'anamnesi di immobilizzazione, traumi minori o lesioni ripetute da sforzo (ad es. causate dalla pratica di sport agonistici), una percentuale significativa non è in grado di definire un evento precipitante. L'età di esordio comune è compresa tra i 9 e i 15 anni, e il sesso femminile prevale su quello maschile in un rapporto di 6:1. La CRPS infantile si differenzia da quella adulta per il fatto che sono più colpiti gli arti inferiori e non quelli superiori. L'incidenza della sindrome nei bambini è sconosciuta, soprattutto perché di frequente non viene diagnosticata o viene diagnosticata tardi, spesso con un ritardo di quasi un anno. Se non trattata, la CRPS può avere conseguenze gravi nei bambini, tra cui demineralizzazione ossea, ipotrofia muscolare e contratture articolari.

Il trattamento della CRPS implica un approccio terapeutico multistadio. Una terapia fisica intensiva andrebbe iniziata non appena effettuata la diagnosi con l'aggiunta, se necessario, di una terapia cognitivo-comportamentale (TCC). La fisioterapia è raccomandata 3-4 volte/settimana, e i bambini possono avere bisogno di una premedicazione analgesica al momento dell'inizio della seduta. La fisioterapia inizialmente è limitata alla desensibilizzazione, per poi passare a esercizi di carico, estensione del movimento e altre attività funzionali. La TCC è utilizzata come terapia di supporto

per affrontare gli ostacoli psicosociali alla piena partecipazione alla fisioterapia e per aumentare le capacità di gestione del dolore. Andrebbero tentati blocchi dei nervi simpatici ed epidurali solo nei casi refrattari, e solo su indicazione di uno specialista del dolore in età pediatrica. L'intento delle terapie farmacologiche e di supporto per la CRPS è quello di dare sufficiente sollievo al dolore da consentire al bambino di partecipare a una riabilitazione fisica intensiva. Se la sindrome viene identificata e trattata precocemente, la maggior parte dei bambini e degli adolescenti colpiti può essere trattata con successo con amitriptilina a basso dosaggio (10-50 mg per via orale 30 minuti prima di andare a letto), una fisioterapia aggressiva e la TCC. Possono essere utili anche gli oppioidi e gli anticonvulsivanti come il gabapentin. Numerosi studi hanno sottolineato che, nei bambini affetti da CRPS, le terapie non invasive, in particolare la fisioterapia e la TCC, sono almeno altrettanto efficaci dei blocchi dei nervi.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



162.3 Eritromelalgia

Laura E. Schanberg

I bambini affetti da **eritromelalgia** hanno episodi di dolore intenso, eritema e sensazione di calore alle mani e ai piedi (Fig. 162.3) e, meno di frequente, a viso, orecchie e ginocchia. I sintomi possono essere scatenati dall'esercizio fisico e dall'esposizione al calore, e durano per ore e occasionalmente per giorni. Benché la maggior parte dei casi sia sporadica, una forma ereditaria autosomica dominante deriva da una mutazione nel gene *SCN9A* localizzato sul cromosoma 2q31-32, responsabile della funzionalità dei canali del sodio nei gangli delle radici dorsali.

Anche l'eritromelalgia è associata a tutta una serie di condizioni, comprese malattie mieloproliferative, neuropatia periferica, congelamento, ipertensione e malattie reumatiche. La terapia comprende la non esposizione al calore e ad altre situazioni scatenanti e l'utilizzo di tecniche di raffreddamento che non provocano danni ai tessuti durante gli attacchi. Per la gestione del dolore possono risultare utili farmaci antinfiammatori non steroidei, narcotici, anestetici, anticonvulsivanti e antidepressivi, come anche il biofeedback e l'ipnosi. Possono essere efficaci anche i farmaci che agiscono sul sistema vascolare (acido acetilsalicilico, nitroprussiato di sodio, magnesio, misoprostolo).

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Tabella 162.4 CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DA DOLORE REGIONALE COMPLESSO

La diagnosi di sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) necessita di dolore regionale, sintomi sensitivi *più* due definizioni di dolore neuropatico e due segni fisici di disfunzione autonoma:

DEFINIZIONI NEUROPATICHE

Bruciore
Disestesia
Parestesia
Allodinia
Iperalgia da freddo

DISFUNZIONE AUTONOMA

Cianosi
Marezatura
Iperidrosi
Diminuzione della temperatura locale
Edema

Da Wilder RT, Berde CB, Wolohan, M, et al: Reflex sympathetic dystrophy in children: clinical characteristics and follow-up of seventy patients, *J Bone Joint Surg Am* 74:910-919, 1992.



Figura 162.3 Rossore ed edema del piede tipici dell'eritromelalgia. (Da Pfund Z, Stankovics J, Decsi T, et al: Childhood steroid-responsive acute erythromelalgia with axonal neuropathy of large myelinated fibers: a dysimmune neuropathy? *Neuromusc Disord* 19:49-52, 2009.)

Capitolo 163

Patologie varie associate all'artrite

Angela Byun Robinson e Leonard D. Stein

POLICONDRITE RECIDIVANTE

La **policondrite recidivante (RP)** è una malattia rara caratterizzata da episodi di infiammazione della cartilagine che determina distruzione della cartilagine stessa e deformazioni a carico dell'orecchio esterno, del naso, della laringe e dell'albero tracheobronchiale. In circa un terzo dei pazienti affetti da RP sono presenti gli anticorpi anti-collagene nativo di tipo II, suggerendo con ciò che una reazione autoimmune a questa proteina abbia un ruolo nella sua patogenesi. La RP può coesistere con altre patologie autoimmuni, ad esempio il lupus eritematoso sistemico. I pazienti possono soffrire di oligoartrite o poliartrite, uveite e perdita dell'udito dovuta all'infiammazione in prossimità dei nervi uditivi e vestibolari. È possibile che inizialmente i bambini riferiscano solamente episodi di eritema intenso dell'orecchio esterno. Sono stati riferiti casi di

coinvolgimento cardiaco, compresi pericardite e difetti di conduzione. I criteri diagnostici stabiliti per gli adulti costituiscono utili linee guida per la valutazione dei bambini che presentano sintomi suggestivi (si veda Tab. 163.1 sul sito internet www.expertconsult.com). La diagnosi differenziale comprende la granulomatosi di Wegener (Cap. 161.4) e la sindrome di Cogan, caratterizzata da infiammazione del nervo uditivo e cheratite, ma non da condrite. Il decorso clinico della policondrite recidivante è variabile e le riacutizzazioni possono risolversi spontaneamente. Spesso le riacutizzazioni della malattia sono associate ad aumenti della VES. Molti casi rispondono ai farmaci antinfiammatori non steroidei, mentre alcuni necessitano di corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressivi (azatioprina, metotrexato, idrossiclorochina, colchicina, ciclofosfamide, ciclosporina e anticorpi anti-fattore di necrosi tumorale [TNF]), come riferito in alcune casistiche di dimensioni ridotte. Nei bambini, forme di malattia gravi, progressive e potenzialmente fatali derivanti dalla distruzione dell'albero tracheobronchiale e dall'ostruzione delle vie aeree sono insolite.

Per il testo completo del capitolo, consultare il sito internet www.expertconsult.com.

