

10° Congresso Nazionale SIMEUP medico - infermieristico
MI PUO' CAPITARE!



L'URGENZA IN PEDIATRIA

**SUL TERRITORIO
IN PRONTO SOCCORSO
IN REPARTO**



SERMIG - Arsenale della Pace
Torino, 27-29 marzo 2014

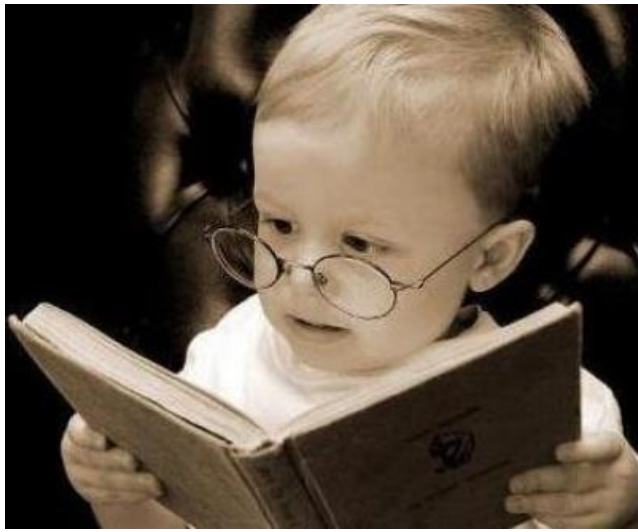
Sindrome da Attivazione Macrofagica

Stefania Zampogna

Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS)



**“Histiocytic Medullary Reticulosis”
initially described by Scott and Robb-Smith
(Lancet 1939;194-8)**

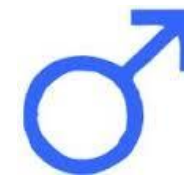


Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS)

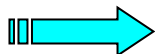
E' un disordine potenzialmente letale dovuto ad
una risposta abnorme del sistema immunitario
secondaria a infezioni (EBV, CMV, e/o altri) o
in corso a malattie autoimmuni
(AIGs–LES-M.di Kawasaki), e oncoematologiche.

Macrophage Activation Syndrome A.A. Grom In “Textbook of Pediatric Rheumatology”- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley C.B. 6 th ed Elsevier – Saunders 2010; 674-681.

Giovanni, 2 mesi



A.P.F.

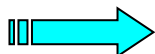


Nato a termine da parto eutocico, eventi perinatali e neonatali riferiti nella norma. P 3,100 Kg, L 49 cm, CC 35 cm.

Allattamento misto per il 1° mese, poi con formula adattata.

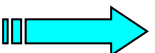
Crescita staturo-ponderale normale.

A.P.P.



Da 2 giorni secrezione sieroso-ematica dall'orecchio dx;
prescritta terapia con Betametasone dal curante.

E.O.
all'ingresso



Per la persistenza della sintomatologia si ricovera:

P 5,180 Kg (25°),
L 56 cm (25°).
CC 39 cm (25°- 50°)

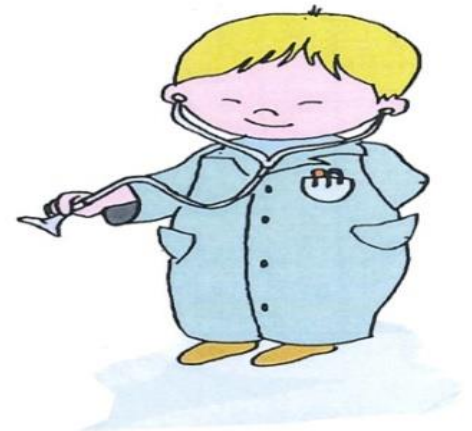
Si presenta irritabile, in buone condizioni generali, con obiettività negativa ai vari organi ed apparati esplorati tranne modica epatomegalia. Non presenta febbre.

Gli esami eseguiti evidenziano leucocitosi
con formula bilanciata
(GB 32.200 mmc, N 39,3%, L 36,9%, M8,4%);
lieve aumento degli indici di flogosi
Pct 0,39 ng/ml (v.n. 0,01 ng/ml),
GOT appena aumentata; negativi o nella norma: coagulazione,
funzionalità renale ed epatica.

Visita ORL: otite media catarrale dx

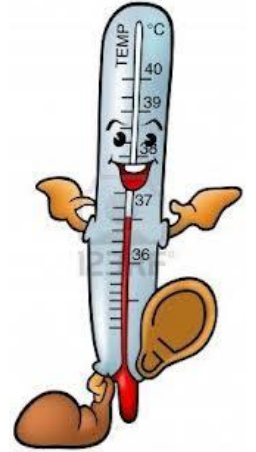


Avvia terapia ATB
(Ampicillina + Sulbactam)



Dopo qualche giorno COMPARE LA FEBBRE

**dapprima modica, poi 39°- 40°C,
poco responsiva alle terapie**



V.ORL di controllo = nettamente migliorato

**Il piccolo comincia a diventare sofferente e lamentoso e
nei giorni successivi**

il quadro clinico e laboratoristico si complica notevolmente

ESAME OBIETTO

Condizioni
generali
compromesse

Facies
sofferente

Notevole
irritabilità

Febbre elevata
persistente

Faringe
iperemico

Addome
globoso

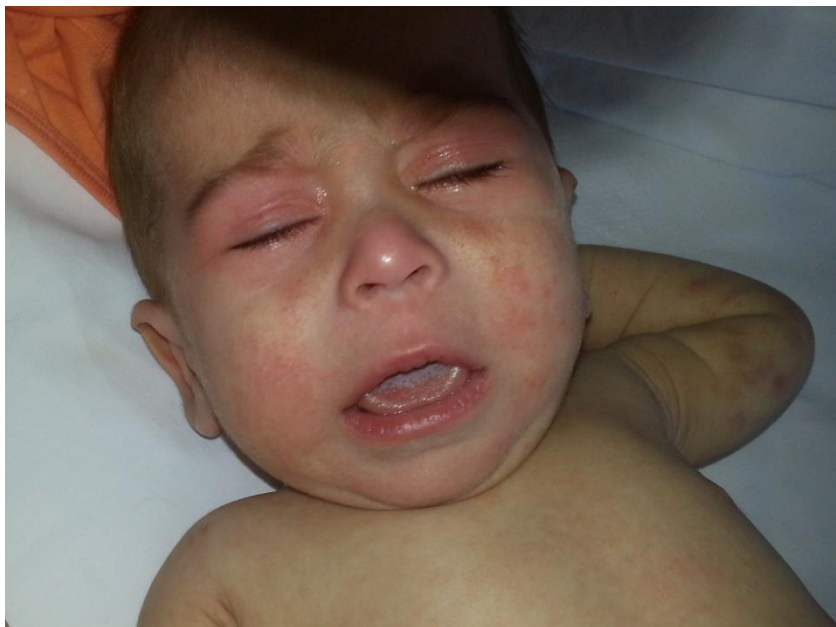
Epatomegalia
Splénomegalia

Linfoadenopatia diffusa

Lesioni maculo-papulose
a tratti confluenti e
nummulari diffusi su tutto il
tronco.

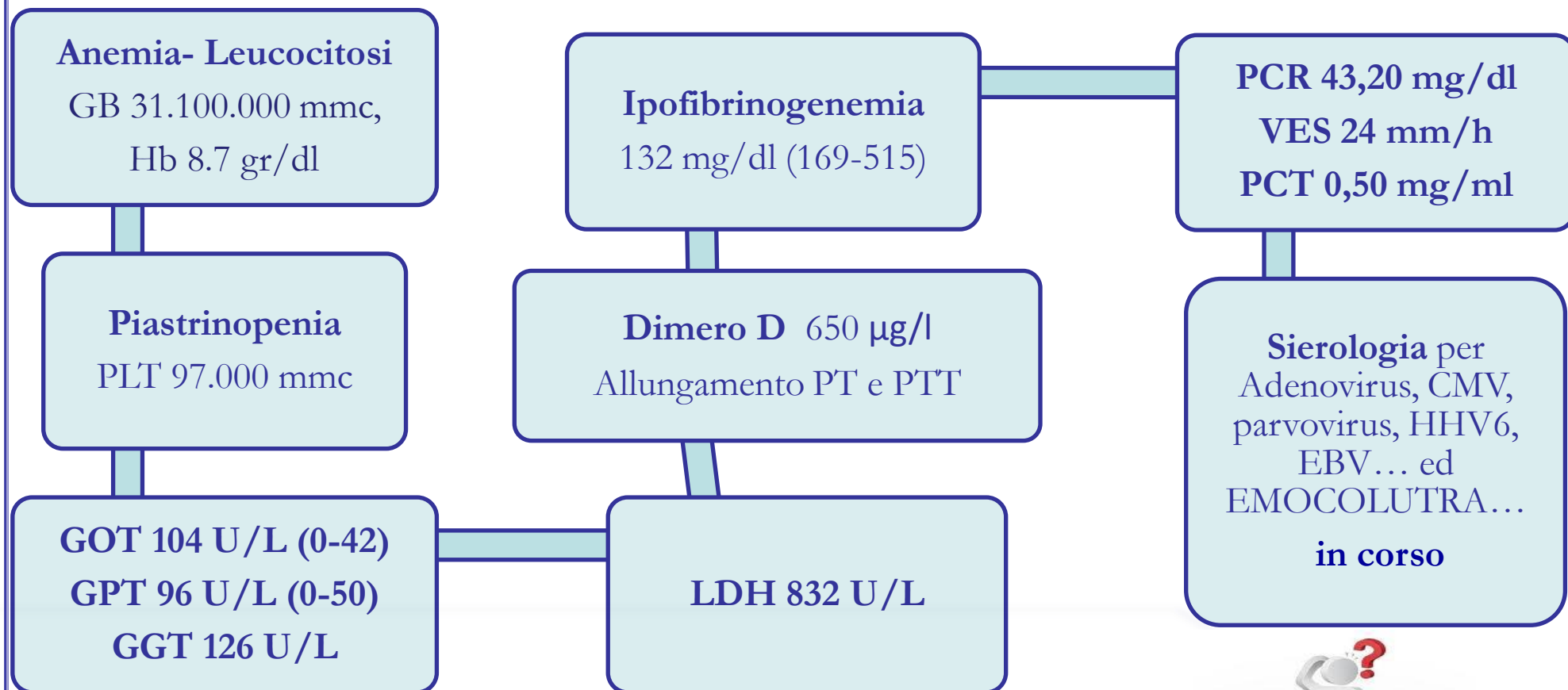
Congiuntivite
bilaterale

Eritema palmo/plantare
Edema delle mani e dei piedi.
Desquamazione dita delle
mani e dita dei piedi





ESAMI DI LABORATORIO



Ulteriore calo Hb in 5^o giornata (7.3 gr/dl)

Striscio Periferico

anisopoichilocitosi, mielemia periferica con presenza di elementi ad abito linfomonocitico

Sottopolazioni Linfocitarie:

riduzione percentuale ed assoluta dei linfociti TCD4+ e CD8+

Aspirato Midollare

(più rappresentata la serie mieloide, non forme atipiche)

cellularità ricca, caratterizzata da tutti gli elementi dell'emopoiesi con particolare presenza degli elementi mieloidi, soprattutto rappresentati dalle prime fasi maturative.

Megacariocitosi, megacarioblasti presenti (++).

Negativa la ricerca di riarrangiamenti genetici per leucemie mediante RT-PCR.

Considerate le condizioni cliniche peggiorate ed il
quadro laboratoristico del piccolo paziente, nel
sospetto di una M. Kawasaki
si decide di intraprendere terapia con IVIG
(10g in 12 ore)

...nonostante la somministrazione di IVIG
la febbre persiste...



Peggioramento delle condizioni cliniche Iperferritinemia? Ipertrigliceridemia?

Sierologia per
Adenovirus,
parvovirus, HHV6,
EBV... **negativo**

Ipertrigliceridemia
556 mg/dl (29-99)



positività
delle IgM ed IgG
anti-CMV, associate a
viremia/viruria
EMOCOLTURE
NEGATIVE

Iperferritinemia
1.100 ng/ml



Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS) con trigger CMV

I virus erpetici, ed in particolare EBV e CMV, come riportato in letteratura, rappresentano i più frequenti triggers associati allo sviluppo di una Sindrome da Attivazione Macrofagica secondaria.

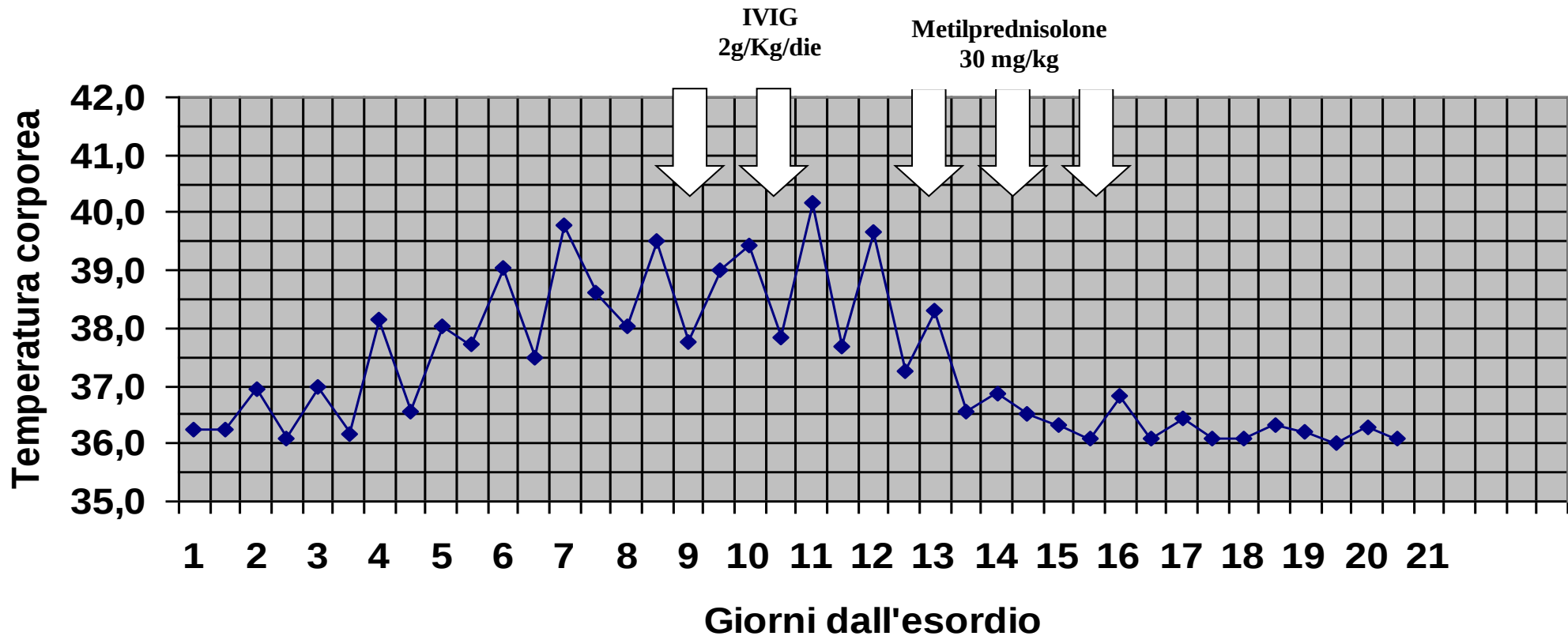
...e nel sospetto di una Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS)
inizia bolo di Metilprednisolone (30mg/kg)

Già dopo 24 ore

pronto sfebbramento,
miglioramento delle condizioni cliniche generali e degli esami di laboratorio
(*riduzione della splenomegalia, delle transaminasi, dei trigliceridi, risoluzione della
citopenia e delle lesioni maculo-papulose*)



Grafico della T.C. in riferimento alla terapia



Continua boli a scalare secondo protocollo.

Metilprednisolone in bolo (30mg/kg/die per 3gg), a seguire 2-3 mg/Kg/die (in 4 dosi)

Infezione da CMV congenita o acquisita?

Per escludere un'infezione pre-natale o perinatale
sono stati praticati gli esami anche alla madre:



**CMV IgG POS, IgM NEG;
CMV IgG % avidità: 73 UA/ml (ALTA AVIDITA')**

Un indice di avidità > 60% indica un'infezione da CMV contratta almeno
4 mesi prima (la % di avidità è tanto più alta quanto più è remota l'infezione)

La madre produce tutta la documentazione sanitaria della gravidanza.

[J Clin Virol.](#) 2013 Feb; The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy.
[Enders G](#), [Daiminger A](#), [Bäder U](#), [Exler S](#), [Schimpf Y](#), [Enders M](#).



Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS)

E' una complicanza grave e potenzialmente fatale di malattie autoimmuni (AIGs–LES-M.di Kawasaki), infettive (EBV, CMV, etc...) e oncoematologiche. E' dovuta ad una risposta immune fortemente stimolata ed inefficace che produce un accumulo incontrollato di linfociti T-attivati e macrofagi in molti organi.

Ha le stesse caratteristiche cliniche della linfoistiocitosi-emofagocitica che rappresenta la forma primitiva-genetica.

SI TRATTA DI UNA ISTIOCITOSI DELL'INFANZIA

CLASSIFICAZIONE

L'inquadramento delle varie forme è stato rivisto negli ultimi anni dalla WHO e dalla Società Internazionale delle Istiocitosi che in base all'istologia le suddivide in tre classi:

1) classe I dovuta a proliferazione di cellule dendritiche
(*Istiocitosi a cellule di Langerhans*)

2) classe II dovuta a proliferazione di cellule fagocitiche
(*Linfoistiocitosi emofagocitica familiare FHLH e
Sindrome da Attivazione Macrofagica post-infettiva MAS*)

3) classe III si tratta di forme neoplastiche di derivazione istiocitaria
(*Istiocitosi maligne: leucemia monocitica e mielomonocitica acuta e cronica e vari sarcomi delle cellule dendritiche, delle cellule macrofagiche e/o delle cellule istiodi*)

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA MAS

febbre persistente $> 38^{\circ}\text{C}$

splenomegalia,

citopenia (almeno 2 di 3 filiere emopoietiche),

ipertrigliceridemia $> 3\text{DS}$ ($> 265 \text{ mg/dl}$)

ipofibrinogenemia $< 3\text{DS}$ ($< 1,5 \text{ g/l}$)

iperferritinemia ($> 500 \mu\text{g/l}$)

incremento degli enzimi epatici

diminuzione della VES

emofagocitosi a livello midollare

(la diagnosi di MAS richiede la presenza di 2 o piu' criteri di laboratorio o 2 o piu' criteri clinici e/ o di laboratorio.)



Nella MAS è presente una “ipercitochinemia”
con livelli marcatamente elevati di tutte le citochine infiammatorie
(*TNF-alpha, IL-1, IL-6, IFN-gamma*). E' proprio questa ipercitochinemia,
che si verifica nell'ambito di uno stato di depressa o disordinata risposta
immune, il meccanismo causale dell'attivazione macrofagica.
L'evoluzione è rapidamente fatale se non si interviene tempestivamente con
un trattamento basato essenzialmente sui corticosteroidi ad alte dosi.
Il riconoscimento precoce di questa complicanza grave e potenzialmente
fatale è tutt'oggi la vera problematica.



Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding
pathogenesis.Curr Opin Rheumatol.2010Sep;22(5):561-6.

TAKE HOME MESSAGE

- 1) Alla MAS bisogna sempre pensare in presenza di:
febbre non spiegata,
splenomegalia (*non sempre presente all'inizio, ma costante nelle fasi evolutive della malattia, spesso associata ad epatomegalia*),
citopenia.
- 2) La MAS nel nostro caso era verosimilmente di natura post-virale e quindi rientrava nel gruppo delle istiocitosi-eritrofagocitosi reattive post-virali che hanno solitamente una prognosi favorevole.

**LA MAS RAPPRESENTA OGGI UNA VERA SFIDA DIAGNOSTICA
PER IL PEDIATRA.**

Grazie per l'attenzione!

