

## Uno strano caso di anemia

Conduttore: Veronica Albano

### PRESENTAZIONE

La piccola SM giunge all'età di 22 mesi, in regime di urgenza, al nostro Pronto Soccorso pediatrico per inappetenza, pallore e scarsa reattività. La piccola è sonnolenta, astenica, iporeattiva, non deambula, non aggancia lo sguardo. I primi rilievi anamnestici mettono in allarme: la piccola, nata a termine da PV spontaneo a domicilio con assistenza ostetrica, PN 2.600 kg, non è mai stata presa in carico da un pediatra di libera scelta e non ha effettuato le vaccinazioni di legge (per scelta dei genitori).

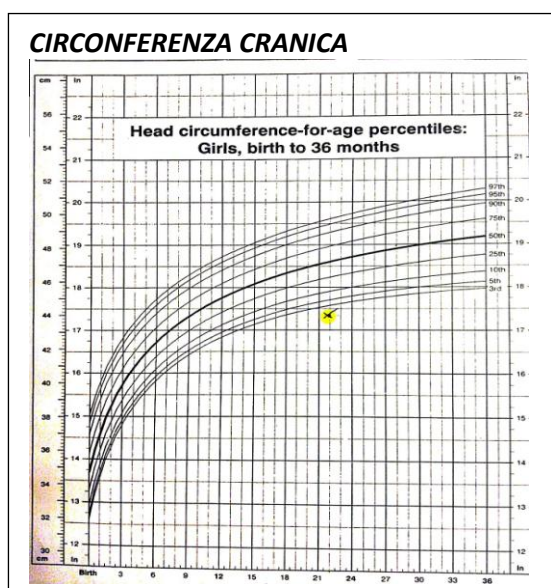
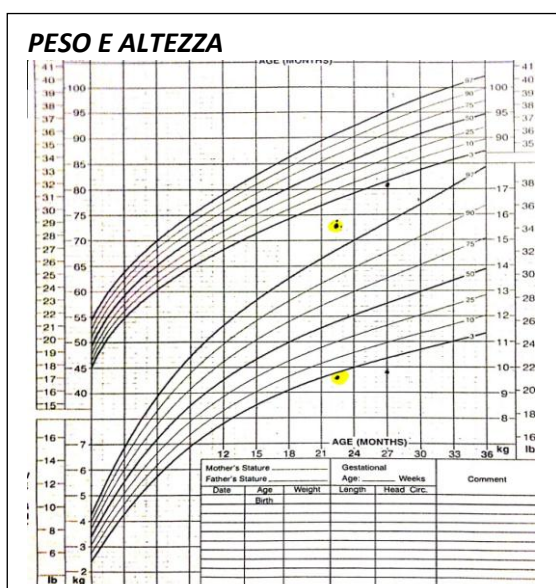
#### *Esami ematici all'ingresso:*

WBC $5,8 \times 10^3/\text{mmc}$	MCHC 31,7 g/fl
RBC $2,1 \times 10^6/\text{mmc}$	PLT $466 \times 10^3/\text{mmc}$
Hgb 6,4 g/dl	RTC 28.400/mmc
Hct 20 %	PCR 0,2 mg/dl
MCV 96 fl	VES 2 mm/h
MCH 30,5 pg	AST 22 U/l/ ALT 9 U/l

I primi accertamenti laboratoristici mettono in evidenza una grave anemia macrocitica per cui si decide di trasfondere la bambina ed il ricovero presso il nostro reparto pediatrico. Da segnalare anemia mediterranea nel padre.

La crescita e lo sviluppo sono riferiti dai genitori nei limiti della norma sino al mese precedente. Certamente ad una rivalutazione anamnestica, la bimba, pur presentando una progressiva acquisizione di competenze, non aveva raggiunto né la deambulazione autonoma, né una produzione verbale adeguata all'età. Nel mese antecedente al ricovero peraltro, veniva riferita una progressiva diminuzione della vivacità della bambina, una regressione delle competenze acquisite nelle tappe dello sviluppo psicomotorio, in particolare per quanto concerne il gattonamento e la produzione verbale acquisita (poche parole). Tale dato era coinciso peraltro con una caduta accidentale della bambina dal letto, quale era stata valutata da un osteopata che aveva effettuato alla bambina delle "manipolazioni cranio-sacrali" e prescritto l'assunzione di un presidio omeopatico a base di silice.

*Peso attuale: 9,750 Kg*



Le condizioni generali appaiono subito scadute, la bimba appare sonnolenta, presenta pallore cutaneo intenso. Le masse muscolari sono ipotrofiche, di consistenza pastosa. Si evidenzia edema peri-orbitario e delle estremità. La fontanella anteriore è ancora aperta. Il pannicolo adiposo è stranamente abbondante, anche se la crescita risulta inferiore al terzo percentile in maniera concordante sia per peso, che per altezza e circonferenza cranica. Obiettività cardio-toracica nella norma. Addome disteso, trattabile, organi ipocondriaci nei limiti. Genitali normoconformati per sesso ed età. Si evidenzia inoltre alterazione dello smalto dentale (risulta irregolare e di colorazione scura).

La valutazione neurologica evidenzia stato di torpore, pianto ipovalido e conferma una ridotta risposta agli stimoli esterni, l'incapacità a mantenere la posizione seduta, ad agganciare lo sguardo. La bimba non indica, il linguaggio è assente, presenta clonie diffuse e tremori fini bilateralmente, con accentuazione marcata dei riflessi osteo-tendinei.

A fronte del quadro clinico, si eseguono ulteriori accertamenti di laboratorio dai quali si conferma l'anemia macrocitica severa, si evidenzia una marcata siderocarenza, ipogammaglobulinemia ed ipoalbuminemia.

*Approfondimento laboratoristico:*

WBC  $7,7 \times 10^3/\text{mmc}$

RBC  $3,6 \times 10^6/\text{mmc}$

Hgb 10,9 g/d l

MCV 92 fl

PLT  $459 \times 10^3/\text{mmc}$

RTC 33000/mmc

TSH 1,7 mcU/ml

T4 1,7 ng/dl

*Ferro 26 mcg/dl*

*Transferrina 247 mg/dl*

*Ferritina 6 ng/ml*

*Albumina 3,4 g/dl*

*Ig M 38 mg/dl*

*Ig G 70 mg/dl*

*IgA 24 mg/dl*

Sarà l'anamnesi alimentare ad orientare il sospetto diagnostico: la mamma effettua da 10 anni una dieta vegana mai supplementata, neppure in gravidanza, e non ha in alcun modo monitorato la gravidanza; la bimba era stata alimentata esclusivamente con latte materno, essendo stato proposto il divezzamento con cibi solidi, senza successo. È pertanto con un sospetto specifico che valutiamo nella bambina il dosaggio di alcune vitamine ed in particolare della vitamina B12, dosaggio che risulta estremamente ridotto; inoltre la determinazione dell'acido folico risulta superiore alla norma come anche il valore dell'omocisteina plasmatica. Da notare inoltre una riduzione dei livelli di vitamina D.

*Vitamina B12 0,01 ng/ml (v.n. 0,25-1,1)*

*Omocisteina 51,07 mcmol/l (v.n. 5-15)*

*Acido folico 30,1 ng/ml (v.n. 1,5-13,5)*

*25-idrossi Vitamina D2+D3 21,3 ng/ml (v.n.>30)*

*Vitamina E 1.452 mcg/dl (v.n. 300-1200)*

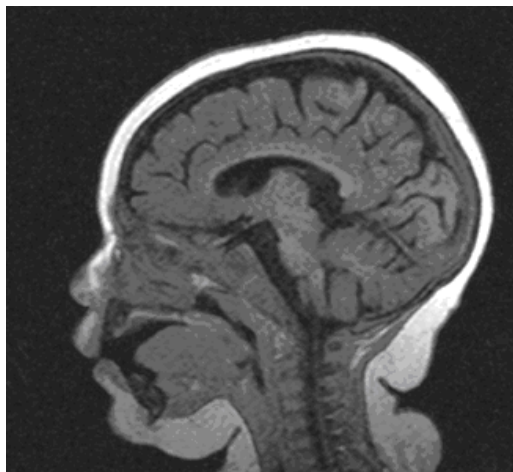
*Zinco 78mcg/dl (v.n. 100-124)*

**A questo punto si configura un quadro di malnutrizione proteico-calorica con specifica carenza di alcuni micronutrienti.** Durante la degenza si avvia prontamente il trattamento parenterale con B12 (alla dose di 0,2mg/kg/die per 2 giorni, successivamente 100mcg/die per 2 settimane) e supplementazione di ferro (3mg/kg/die), albumina e vitamine liposolubili (vit A,D,E,K). È stato inoltre avviato divezzamento con cibi solidi e graduale sospensione del latte materno sostituito con latte vaccino.

Gli approfondimenti effettuati, a fronte di tali dati, sono risultati sostanzialmente nella norma (Anticorpi anti cellule parietali, indagini metaboliche, indagini strumentali, valutazione oculistica, cardiologica e otorinolaringoiatrica); la consulenza psicologica ed il calcolo QI mostrano un quadro di ritardo mentale moderato, per cui si avvia riabilitazione psicomotoria e logopedica.

Il tracciato EEG denota "un'attività di fondo theta di medio-basso voltaggio, omogenea, sostanzialmente simmetrica nei due emisferi, scarsamente organizzata e commista ad abbondante

attività artefattuale; ricorrenti onde lente di medio voltaggio, talora con morfologia cuspidata, nelle derivazioni fronto centrali bilaterali, a maggior espressione nell'emisfero destro. Scarsamente rappresentate le figure ipniche fisiologiche. SLI senza effetto. Anomalie lente focali ds".



*L'indagine RMN encefalo mostra "un'accentuazione diffusa degli spazi liquorali periencefalici e cisternali e di quelli ventricolari sovratentoriali con aspetto ipoplasico del corpo calloso e del tronco encefalico": si evidenzia su tale indagine quanto obiettato clinicamente ovvero un'accentuata imbibizione dell'adiposità del tessuto sottocutaneo che, distribuita uniformemente, conferisce l'aspetto ingannevolmente florido della paziente.*

L'osservazione durante la degenza ci sorprende per la rapidità delle variazioni neuromotorie. Nelle prime **48 ore** ciò che maggiormente balza all'occhio è lo stato soporoso generale e la presenza di clonie grossolane e dei tremori fini in particolare a livello periorale, palpebrale e nelle estremità, presenti anche durante il sonno.

Nei giorni successivi si assiste ad un graduale miglioramento delle condizioni generali: la piccola appare più vigile e reattiva e si assiste ad un calo ponderale di circa 500gr corrispondente ad una riduzione dell'imbibizione sottocutanea.

Già a **72 ore** si evidenzia una ri-acquisizione delle abilità perdute, per cui la piccola gioca, gattona e partecipa volentieri all'ambiente esterno, pur confermando il ritardo psicomotorio globale. A 14 giorni la bimba raggiunge la posizione eretta con sostegno, mostrando di conoscere lo schema del passo. Presenta un incostante agganciamento ed inseguimento visivo. Ha avviato la lallazione. Risulta ancora difficoltosa la prosecuzione del divezzamento. L'EEG eseguito di controllo risulta più organizzato. La paziente è stata pertanto dimessa.

Da allora la piccola ha avviato un programma di riabilitazione neuromotoria e logopedica, che tutt'ora esegue.

Il follow up a 3 anni di vita ha mostrato una bimba che cammina con appoggio, sale e scende le scale, costruisce torri di giocattoli seppur sia ancora presente un marcato ritardo psicomotorio associato ad uno stato di agitazione complessiva della piccola che produce suoni ma non emette parole complete e riconoscibili.

## DISCUSSIONE

In base a questi risultati è stata posta diagnosi di grave malnutrizione proteico-calorica con anemia severa su base nutrizionale con carenza di vitamina B12 e ferro. La causa di tale disturbo è verosimilmente dovuta ad un regime alimentare del tutto incongruo, ovvero basato sull'allattamento materno esclusivo sino a 22 mesi da parte di nutrice vegana non supplementata.

La paziente è stata immediatamente emotrasfusa data la grave anemia riscontrata all'ingresso, ha intrapreso terapia con vitamina B12 im e supplementazione orale di ferro, albumina e vitamine liposolubili. È stato inoltre tentato, con estrema difficoltà, l'avvio del divezzamento con cibi solidi e graduale sospensione del latte materno sostituito con latte vaccino.

Dal punto di vista neurologico la paziente ha presentato graduale scomparsa di clonie e dell'atassia truncale ed ha riavviato lo schema di gattonamento precedentemente acquisito; inoltre ha avviato una parziale deambulazione con appoggio.

Il deficit pediatrico di vitamina B12 è molto meno raro di quanto sembra. Durante la gravidanza, la vitamina B12 è concentrata nel feto ed immagazzinata nel fegato. I neonati da madre con scarsa introduzione o assorbimento di vitamina B12, hanno solitamente quantità sufficienti di vitamina solo per il primo mese di vita. Qualora non si avvii una tempestiva supplementazione il deficit diviene sintomatico a partire dal 4° mese di vita, in particolare tra i 6 e i 12 mesi. I sintomi maggiormente decritti sono di norma neurologici e nei casi gravi si segnala atrofia cerebrale. Il quadro si completa con segni fisici quali anomalie della pigmentazione, ipotonia, epatosplenomegalia, capelli radi e fini, rifiuto dei cibi solidi, anoressia, scarso accrescimento e turbe dell'alvo. Numerosi autori hanno segnalato l'incompleta reversibilità del ritardo psicomotorio e la "sindrome del tremore nel lattante". Dall'avvio del trattamento il quadro elettroencefalografico si normalizza dopo circa 6 settimane e la RMN encefalo dopo 10 settimane circa può mostrare una risoluzione delle anomalie strutturali precedentemente evidenziate. Ciò nonostante lo sviluppo cognitivo, linguistico e l'outcome intellettuale rimane seriamente alterato anche nelle età successive e può causare neurodisabilità. La supplementazione vitaminica durante la gravidanza e durante l'allattamento e successivamente l'uso di cibi ricchi di vitamina B12 nei bambini di età superiore a 6 mesi, riducono il rischio dei maggiori esiti clinici determinati da deficit di vitamina B12. Nei paesi industrializzati, solo la categoria di madri vegane è sostanzialmente a rischio, perciò una corretta valutazione anamnestica di storia materna nutrizionale ed una supplementazione sistematica di tali donne in gravidanza e durante l'allattamento, può portare benefici sostanziali per la salute dei lattanti e della madri. Lo screening delle madri a rischio è particolarmente complesso anche a fronte del fatto che tali donne sono sostanzialmente asintomatiche. Un sensibile metodo di screening per il deficit di vitamina B12 potrebbe essere la misurazione di acido metilmaloinico sierico e dei livelli sierici di omocisteina, che aumentano precocemente in tale deficit.

## **TAKE HOME MESSAGE**

Il caso sottolinea l'importanza di un adeguato intake materno di vitamina B12 durante la gravidanza attraverso una supplementazione vitaminica incrementata nelle donne vegane, che dovrebbe essere maggiorata rispetto al quantitativo usuale e prolungata durante l'allattamento. Inoltre evidenzia la necessità di prendere sempre in considerazione l'ipotesi di deficit di vitamina B12 nei lattanti con severa anemia e di dosare la vitamina B12 ogni qualvolta compaia tale quadro nei primi mesi di vita, anche nel caso in cui i parametri ematologici non indichino una anemia megaloblastica, perché un'eventuale concomitante siderocarenza potrebbe modificare le caratteristiche dell'anemia.

## **AUTORI**

### **CONDUTTORE DEL CASO**

**Dott.ssa Veronica Albano**

Clinica Pediatrica

Ospedale Pediatrico G. Salesi, Ancona

### **COLLABORATORE**

**Dott.ssa Lisa Tonelli**

Clinica Pediatrica

Ospedale Pediatrico G. Salesi, Ancona

### **ESPERTO CONSULTATO**

**Prof. Carlo Catassi**

Clinica Pediatrica

Ospedale Pediatrico G. Salesi, Ancona

**Con la collaborazione della Regione SIGENP Trentino Alto Adige**