



[CASO CLINICO]

Il dolore articolare nei bambini: l'esordio di una malattia spesso sottovalutata

Lo scorbuto non è così raro ai giorni nostri: un'accurata anamnesi può indirizzare la diagnosi, evitando indagini inappropriate ed eccessive così da iniziare un'adeguata terapia suppletiva.

REPORT CLINICO 1. Bambino di 3 anni, condotto in Pronto soccorso per zoppia insorta in pieno benessere, senza storia di traumi, infezioni pregresse. In anamnesi riferita normale acquisizione delle tappe di sviluppo psicomotorie. All'esame obiettivo non evidenza di tumefazioni articolari, non limitazioni all'intra ed extrarotazione delle articolazioni coxo-femorali. Deambulazione incerta e difficoltà nel salire e scendere le scale. Gli esami ematochimici e l'ecografia delle anche, eseguiti in urgenza, risultavano nella norma.

Per la persistenza della zoppia, nonostante divieto di carico e terapia antinfiammatoria sistemica, viene ricoverato per accertamenti

del caso; ripetuta ecografia delle articolazioni coxofemorali che mostrava "minimo ispessimento della sinovia coxo-femorale sinistra"; la radiografia del bacino e degli arti inferiori mostrava bande di rarefazione metafisaria a carico delle metafisi distali dei

**Federica Ferrari¹, Ilenia Quaglieri²,
Fortunata Civitelli¹, Francesca
Ardenti Morini¹, Elena Maria Ricci²,
Elisabetta Cortis¹, Francesca Soccia¹**

¹ UOC Pediatria Ospedale S Eugenio

² Scuola di Specializzazione in Pediatria

Università La Sapienza Roma

elisabetta.cortis@aslroma2.it

femori, con assottigliamento delle corticali limitrofe (Figura 1). Lesioni simili si riscontrano in corrispondenza delle metafisi prossimali delle tibie, anche se in maniera meno evidente. Presenza di strie di arrestato accrescimento. Assenza di alterazioni traumatiche a carico dei segmenti ossei esaminati.

Vengono eseguiti esami ematici mirati ad escludere diselettrolitemie, patologie neuromuscolari, malattia celiaca e striscio periferico nella norma. Riscontro di deficit di vitamina D. Dopo valutazione neurologica che confermava l'alterazione della deambulazione viene eseguita inoltre RM encefalo e midollo risultata negativa. La deambulazione diviene più fluida, ma con maggiore eviden- →

Caso clinico | Il dolore articolare nei bambini: l'esordio di una malattia spesso sottovalutata



Figura 1. Rx arti inferiori: bande di rarefazione ossea metafisaria a carico delle metafisi distali dei femori con assottigliamento delle corticali limitrofe.

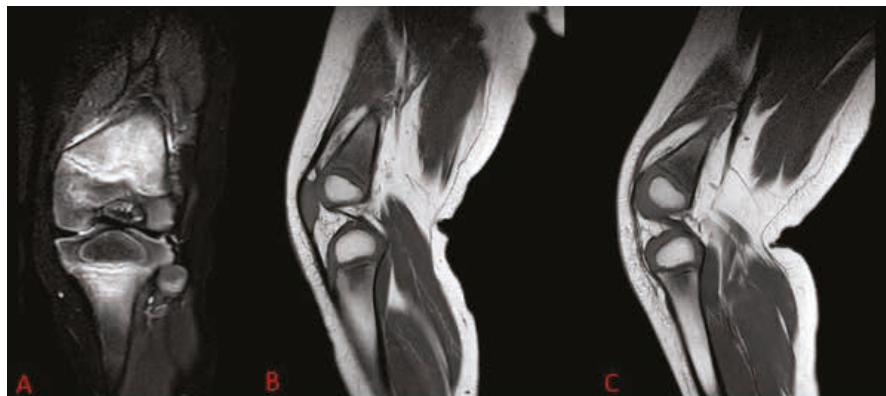


Figura 2. RMN ginocchio. Minimo simmetrico film fluido del recesso sottoquadrilaterale bilaterale. In sede metafisaria femorale e tibiale a sinistra si apprezza aspetto iperintenso in STIR (A) e ipointenso in T1 (B) come per quota edematosa da accrescimento, di entità simmetrica rispetto al ginocchio destro in T1 (C).

→ za di zoppia di fuga; sempre apiretico con indici di flogosi negativi. Non deficit di forza. Babinski negativo. Non segni di disfunzione cerebellare. Tono e trofismo muscolari buoni. Viene richiesta risonanza magnetica che evidenzia spiccato ipersegnale nelle sequenze STIR a livello dei tratti metafisari prossimali e distali dei femori e prossimali delle tibie, con morfologia conservata dei nuclei di accrescimento, riferibile alla presenza di edema della midollare come da situazione algodistrofica/sovraccarico di non escludibile natura infiammatoria/sostitutiva. Per escludere patologie ematologiche viene inoltre eseguito puntato midollare: 3 megacariociti, eritroblasti 35%; elementi indifferenziati 6% (compatibili con l'età); midollo cellulare. Dopo circa 1 mese dall'esordio dei sintomi, si eseguiva valutazione reumatologica pediatrica e, durante la raccolta anamnestica, la madre riferisce che il bambino, da circa un anno, conduce una dieta priva di latte e derivati e rifiuta l'assunzione di frutta e verdure. Alla luce del nuovo dato anamnestico, si esegue il dosaggio vitamina C risultato notevolmente ridotto (0,83 mg/l con range di normalità 2-14 mg/l). Viene prescritta terapia supplementiva con vitamina C per via orale. A distanza di due mesi la zoppia regredisce con contestuale normalizzazione dei livelli sierici di vitamina C.

REPORT CLINICO 2. Bambina di 20 mesi giunge in Pronto soccorso per zoppia sinistra insorta in pieno benessere, senza storia di traumi, infezioni pregresse. In anamnesi riferita normale acquisizione delle tappe di sviluppo psicomotorio. Nei 2 mesi precedenti, i genitori riferivano disturbo della deambulazione che esordiva al mattino con miglioramento nell'arco della giornata. È seguita ecografia delle anche che risultava nella norma.

All'esame clinico, la bambina presenta uno sviluppo psicomotorio congruo per l'età ma si evidenzia importante zoppia sinistra con rifiuto alla deambulazione; a livello dell'arto inferiore sinistro: tumefazione sovrarotulea sinistra con ballottamento sovrarotuleo (++) ; dolore e limitazione di -10° alla flessione-estensione forzata; lieve ipotrofia del muscolo gemello sinistro. Viene quindi eseguito in urgenza, l'Rx della gamba sinistra che risulta negativa per alterazioni ossee a carattere focale e/o postraumatiche in atto a carico dei segmenti ossei del ginocchio sinistro. Si richiedono inoltre esami ematochimici volti ad escludere diselektrolitemie, patologie neuromuscolari, malattia celiaca. Gli indici infiammatori e l'emocromo sono nella norma e la bambina è sempre stata apiretica. Negativi anche gli esami infettivologici eseguiti. Considerata la persistenza della sintomatologia si eseguiva una RMN ginocchio sinistro che mostra reperti, suggestivi di una patologia carenziale (Figura 2), pertanto si chiede revisione dell'Rx dell'arto inferiore eseguito in urgenza, che conferma l'aspetto di rarefazione a carico della metafisi distale del femore. Inoltre, l'anamnesi alimentare mirata, approfondita dopo consulenza dietistica, mette in luce il completo rifiuto della bambina ad assumere frutta e verdura in qualsiasi forma. Pertanto, si richiede dosaggio della vitamina C che risulta ridotto (0,64 mg/l con range di normalità 2-14 mg/l). Si conferma quindi il sospetto diagnostico di scorbuto e si prescrive terapia supplementiva con vitamina C per via orale con miglioramento della deambulazione già dopo i primi 3 giorni di terapia. A distanza di circa due mesi, si verifica normalizzazione dei livelli sierici di vitamina C.



LO SCORBUTO È UNA PATOLOGIA causata dalla carenza cronica di vitamina C. Per la sua infrequenza rispetto alle altre carenze nutrizionali, viene raramente sospettato, conducendo spesso a un ritardo diagnostico.¹

Nel 1747 il chirurgo scozzese James Lind fu il primo a sospettare che la carenza di vitamina C fosse la causa della morte di migliaia di marinai britannici all'anno. Il chirurgo aveva infatti notato che arance e limoni producevano un effetto immediato e visibile, permettendo ai marinai di tornare ad adempiere ai loro doveri. Sfortunatamente, solo nel 1794 l'Ammiraglio britannico fece ripetere a Lind l'esperimento su un'intera flotta di navi, producendo risultati talmente tanto eccezionali che dall'anno successivo il succo di limone divenne una parte obbligatoria della dieta standard dei marinai britannici, portando alla scomparsa dello scorbuto.²

La vitamina C gioca un ruolo importante come cofattore, complemento enzimatico, co-substrato, riduttore e antiossidante in varie reazioni biochimiche (Figura 3). È stato recentemente scoperto anche un ruolo epigenetico della vitamina

C, che la vede coinvolta nella crescita e nello sviluppo dei bambini.¹

L'essere umano non è in grado di produrre autonomamente vitamina C poiché non dispone dell'enzima gluconolattone-ossidasi, necessario alla conversione del glucosio in acido ascorbico,¹ e deve quindi assumere vitamina C attraverso l'alimentazione. Le principali fonti sono gli agrumi (es. arance, limoni, lime, pompelmo, ribes nero, melone) e i vegetali (es. pomodoro, patate, peperoni verdi, cavolo, broccolo, spinaci, lattuga, cetriolo, cavoli di Bruxelles, peperoni rossi).^{3,4}

Una volta assunta, la vitamina C, poiché idrosolubile, viene completamente assorbita dal tratto gastrointestinale e l'eccesso viene eliminato con le urine. I valori sierici dipendono esclusivamente dall'assunzione giornaliera, poiché il nostro organismo non presenta riserve di vitamina C. Nel feto la vitamina C è fornita attraverso un trasportatore attivo a livello placentare, mentre nel neonato la principale fonte è il latte materno o il latte di formula.¹

Secondo la Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), si consiglia l'assunzione di 25 mg di vitamina C nei bambini tra 1 e 3 anni, 30 mg tra 4-6 anni, 45 mg tra 7-10 anni, 55-75 mg tra 11 e 17 anni (Tabella 1).⁵

I fattori di rischio per lo sviluppo dello scorbuto sono:

- disordini neuropsichiatrici o dello sviluppo (es. disordine dello spettro autistico, paralisi cerebrale, ritardo di sviluppo sono i più comuni), che comportano selettività alimentare;
- malattia di Crohn, malattia di Whipple e malattia celiaca per la diminuzione nell'assorbimento;
- chemioterapia, trapianto di midollo osseo, emodialisi per l'aumento della richiesta;
- emosiderosi (eccesso di ferro) per l'aumento del catabolismo.^{3,4}

Le prime manifestazioni cliniche dello scorbuto sono aspecifiche (es. malessere, astenia, irritabilità, perdita di appetito o febbre) e si presentano solitamente dopo 1-3 mesi di inadeguato apporto vitaminico.^{1,3} Le manifestazioni muscoloscheletriche (es. zoppia, artralgia, mialgia, edema di arti o articolazioni), generalmente sono le prime a condurre un bambino all'attenzione del medico.³ Talvolta, tali manifestazioni possono mimare alcune patologie più comuni come artrite settica, osteomielite, ascessi o tumori maligni come leucemia o neoplasia ossea.¹ Inoltre, nei pazienti affetti da scorbuto, è possibile che i parametri antropometrici risultino adeguati all'età, contribuendo al ritardo diagnostico.³

Le manifestazioni cutanee, come petecchie, ecchimosi, ipercheratosi, si sviluppano in genere dopo 5 mesi. Alcuni pazienti possono presentare alopecia o sviluppare fragilità del capello (si parla di crescita di "capelli a cavatappi"). Le gengive diventano gonfie, "fragili", e possono sanguinare per minime sollecitazioni.¹

Esistono alcune manifestazioni potenzialmente letali come ipertensione polmonare, disfunzione del midollo osseo e della ghiandola surrenale, lenta guarigione delle ferite e anemia severa, che può condurre a ipertrofia cardiaca fino all'insufficienza cardiaca ad alta portata.¹

Tabella 1. Livelli consigliati di assunzione di Vitamina C al giorno⁵

Età	Livelli consigliati di vitamina C
1-3 anni	25 mg
4-6 anni	30 mg
7-10 anni	45 mg
11-14 anni	maschi 65 mg femmine 55 mg
15-17 anni	maschi 75 mg femmine 60 mg



Figura 3. Funzioni della vitamina C²

A livello laboratoristico, è frequente il riscontro di anemia a eziologia multifattoriale ovvero da carenza marziale, perdite ematiche e diminuito assorbimento di ferro.^{3,6}

Gli indici infiammatori possono risultare anche notevolmente elevati.⁷ Bisogna infatti ricordare come la vitamina C abbia un importante effetto antiossidante, che può contrastare il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno durante i processi infiammatori.¹

È quindi plausibile che in caso di deficit la perdita dell'effetto antiossidante contribuisca all'incremento dei marker infiammatori. Un'altra ipotesi è un probabile effetto irritativo dovuto alle emorragie muscolari e sottoperioste. In caso di malnutrizione severa si possono presentare leucopenia e ipoalbuminemia.⁷

Il dosaggio dei valori sierici della vitamina C è il gold standard per la diagnosi. Il deficit di vitamina C si considera per valori inferiori a 200 mcg/dL. Tuttavia, la recente assunzione di acido ascorbico può influenzare i valori di vitamina C sierica e mascherarne la carenza.¹

L'alterazione radiologica più frequente è l'osteopenia, del tutto aspecifica. Aspetti radiologici più caratteristici non sono di facile riscontro, e si presentano dopo circa 3-6 mesi. →

Caso clinico | Il dolore articolare nei bambini: l'esordio di una malattia spesso sottovalutata

Il commento dell'esperto

Gianni Bona

Già Ordinario di Pediatria, AOU Maggiore della Carità, Novara

A volte ritornano: questo è il senso del riaffiorare di patologie ormai scomparse, ma che possono riemergere dal passato più o meno lontano, soprattutto se legate a scorrette abitudini alimentari. È ciò che si osserva per il rachitismo, soprattutto nelle sue manifestazioni più lievi, ma non solo, per le anemie da difetto di vitamina B12, o ancora per le gravi conseguenze sul feto della carenza di acido folico durante le fasi iniziali della gravidanza. Tutte queste condizioni, se non hanno una eziologia specifica legata a rari disturbi genetici, hanno un comune denominatore: una carenza vitaminica più o meno grave quasi sempre legata a problemi di alimentazione o nutrizione primitivi o secondari ad altre patologie o trattamenti. Come sappiamo le vitamine hanno una funzione enzimatica cruciale in quasi tutte le

tappe metaboliche del nostro organismo e sono micronutrienti non sintetizzabili dal nostro organismo, necessitando quindi di un apporto corretto attraverso gli alimenti – con l'esclusione della vitamina D nel caso di un adeguato irraggiamento solare. In particolare le vitamine idrosolubili hanno bisogno di una introduzione giornaliera che per la vitamina C in età pediatrica varia da 25 a 75 mg. Questa vitamina ha un potente effetto antiossidante, e una sua grave carenza, come avviene in alcune diete restrittive non supplementate, determina una serie di conseguenze, in particolare muscolo-scheletriche a carico delle metafisi delle ossa lunghe, con aumento degli indici di flogosi, che possono mimare patologie neuromuscolari e richiedere complessi percorsi diagnostici. La dieta mediterranea, che prevede 2-4 porzioni di frutta/verdura al giorno, nei bambini senza altre patologie previene tali conseguenze, ma è giusto sollevare il problema, ricordando ai medici l'esistenza di queste malattie e in particolare dello scorbuto, definito nella sua eziologia e prevenzione conseguente oltre 250 anni fa. ■

→ Le anomalie sono più evidenti in corrispondenza dell'epifisi delle ossa lunghe:

- la perdita delle trabecole ossee può dar luogo a un aspetto a vetro smerigliato ed è possibile apprezzare la comparsa di una zona radiotrasparente circondata da un orletto periferico più denso (anello di Winberger);
- la corteccia può assottigliarsi e il periostio calcificarsi a seguito della guarigione di emorragie subperiostali;
- la linea bianca di Fraenkel, visibile a livello della metafisi, è una linea di cartilagine irregolare e calcificata;
- il segno di Pelkan è uno slargamento delle metafisi con angoli sporgenti, segno della guarigione di una frattura patologica a livello metafisario.

Allo stesso modo, anche l'ecografia e la risonanza magnetica nucleare potranno essere di ausilio diagnostico, consentendo di evidenziare e monitorare le emorragie sottoperioste e l'edema tissutale.⁸ L'aspetto anormale del midollo osseo alla RMN è indice di sostituzione delle normali componenti del midollo osseo con acido ialuronico e acqua.⁹

Alla diagnosi, è quindi importante eseguire uno studio di *imaging* dei segmenti ossei e la valutazione della mineralizzazione.⁸

La terapia consiste nell'assunzione di 100-300 mg di vitamina C al giorno per almeno 1 mese o comunque fino a completa risoluzione della clinica. Mentre i sintomi costituzionali e i sanguinamenti spontanei sono di rapida risoluzione, l'interessamento osseo e le ecchimosi

richiedono un tempo maggiore.⁴

Di fronte a un bambino con zoppia e/o dolori articolari persistenti, è importante effettuare un'accurata anamnesi alimentare e considerare nella diagnostica differenziale anche una patologia carenziale. Lo scorbuto, molto frequente in passato, non è tuttavia così raro anche ai giorni nostri in particolare in bambini, soprattutto sotto i 5 anni d'età, che non presentano altre comorbilità o fattori di rischio, ma che presentano un'alimentazione estremamente selettiva. Un'accurata anamnesi può quindi indirizzare la diagnosi, al fine di evitare inappropriate ed eccessive indagini e instaurare quanto prima un'adeguata terapia suppletiva. ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Trapani S, Rubino C, Indolfi G, Lionetti P. A narrative review on pediatric scurvy: the last twenty years. *Nutrients* 2022; 14: 684.
2. Dresen E, Lee ZY, Hill A, Notz Q, Patel JJ, Stoppe C. History of scurvy and use of vitamin C in critical illness: a narrative review. *Nutr Clin Pract* 2023; 38: 46-54.
3. Masci D, Rubino C, Basile M, Indolfi G, Trapani S. When the limp has a dietary cause: A retrospective study on scurvy in a tertiary Italian pediatric hospital. *Front Pediatr* 2022; 10: 981908.
4. Agarwal A, Shaharyar A, Kumar A, Bhat MS, Mishra M. Scurvy in pediatric age group. A disease often forgotten? *J Clin Orthop Trauma* 2015; 6: 101-7.
5. Società Italiana di Nutrizione Umana. Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana, IV revisione. Milano: SICS Editore, 2014.
6. Shaikh H, Faisal MS, Mewawalla P. Vitamin C deficiency: rare cause of severe anemia with hemolysis. *Int J Hematol* 2019; 109: 618-21.
7. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 567-74; quiz 726-7.
8. Dubois M, Cousin E, Chouklati K, Bruneau B, Proisy M. Scurvy in a 3-year-old autistic girl: whole-body magnetic resonance imaging findings. *Diagn Interv Imaging* 2018; 99: 49-50.
9. Ganske A, Kolbe AB, Thomas K, Hull N. Pediatric scurvy MRI appearance. *Radiol Case Rep* 2021; 16: 1148-52.