

# ANEMIA SIDEROPENICA E GER NEL CEREBROLESO

F. MASSEI, C. FAVRE, C. UGHI, B. LO RU, I. MERUSI, M. MENCONI, E. BRUNORI, P. MACCHIA

Istituto di Clinica Pediatrica, <sup>1</sup>Istituto di Neuropsichiatria e Psicopedagogia dell'età evolutiva, Università degli Studi di Pisa

**SIDEROPENIC ANEMIA AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX IN CHILDREN WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE** (*M&B* 8, 516-519, 1997)

**Key words**

*Reflux oesophagitis, Gastro-oesophageal reflux, Sideropenic anemia, Malnutrition, Central nervous system damage*

**Summary**

*Gastrointestinal motor disorder occur frequently in children with brain damage. In particular, gastro-oesophageal reflux may be present in 75% of cases. Paediatricians should be alerted that sideropenic anemia may be the only sign of gastro-oesophageal reflux in these children. A case-series is reported.*

La gestione del bambino con cerebropatia è generalmente complessa, ponendo spesso al pediatra problematiche inerenti non solo al danno neurologico, ma anche alle disfunzioni dell'apparato gastrointestinale e alla malnutrizione.

I problemi "gastrointestinali" più frequentemente in causa sono quelli correlati alla difficoltà ad alimentarsi (in seguito a disturbi della deglutizione, presenti nel 40% dei casi), all'esofagite (conseguenza del reflusso gastroesofageo, presente nel 75% dei casi)<sup>1</sup>, al ritardo dello svuotamento gastrico e alla stipsi cronica (che incide nel 65% dei casi)<sup>2</sup>. Tali disturbi, pur costituendo un importante aggravante del danno neuro-motorio, sono in larga parte misconosciuti o sottovalutati.

Un aspetto del tutto peculiare dei problemi gastrointestinali del paziente con cerebropatia è rappresentato dal reflusso gastroesofageo (RGE) che presenta in genere una genesi multifattoriale (incontinenza dello sfintere esofageo inferiore, ritardato svuotamento gastrico, alterata clearance esofagea, aumentata pressione addominale ecc.)<sup>2</sup>. Numerosi fattori contribuiscono infatti alla sua elevata frequenza (75%)<sup>1,5</sup> e si pensa possa far parte di una generalizzata disfunzione motoria dell'intero apparato gastrointestinale<sup>3</sup>.

I fattori di rischio per RGE nel soggetto con cerebropatia (soprattutto quelli con tetraparesi spastica) sono elencati nella *Tabella I*<sup>3</sup>.

L'elevata frequenza del RGE nei cerebropatici si associa spesso a gravi e severe complicanze (*Tabella II*) per il fatto che la sintomatologia è ingannevole, per cui la diagnosi viene posta tardivamente. La diagnosi di RGE in questi

pazienti pone infatti seri problemi in quanto molti dei sintomi tipici sono assenti (*Tabella III*)<sup>4</sup> e la prima manifestazione clinica può essere rappresentata da una complicanza<sup>3,7</sup>.

Alcuni aspetti particolari, tipici del RGE in questo tipo di pazienti, devono essere ricordati: il rifiuto del cibo accompagnato da versioni del capo alla vista degli alimenti o crisi di pianto durante il pasto con sua interruzione, o ancora crisi di opistotono con smorfia dolorosa accompagnate da urla, interpretate talvolta come crisi "atipiche" simil-epiletiche<sup>7,12</sup>.

In questi pazienti, quindi, un RGE deve essere sempre sospettato, anche in assenza di sintomi "tipici" e c'è chi sostiene che si debba comunque iniziare un trattamento medico nella presunzione che possa esserci<sup>4,5</sup>. Non sempre, soprattutto in relazione alle condizioni generali del paziente, è possibile eseguire una indagine radiologica e/o endoscopica in prima battuta. Per confermare il sospetto diagnostico si può utilizzare al meglio l'ecografia, almeno inizialmente, con tutti i limiti della metodica. L'ecografia consente comunque di visualizzare il transito di alimenti dallo stomaco all'esofago, evidenziando i singoli episodi di reflusso, di valutare una eventuale ernia iatale o l'esistenza di una stenosi<sup>7</sup>. In mani esperte l'esame acquista buona sensibilità e specificità, anche se la sua negatività non esclude la presenza di un RGE<sup>7,9</sup>.

## Pazienti e metodi

Presso l'Istituto di Clinica Pediatrica e in collaborazione con l'Istituto di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di

Pisa sono stati valutati nel secondo semestre del 1996 sette pazienti affetti da cerebropatia, che presentavano severa anemia sideropenica scarsamente responsiva al solo trattamento con ferro medicinale per via orale. Un paziente, di 35 anni, per l'incapacità a mantenere livelli di emoglobina accettabili, veniva periodicamente sottoposto a emotrasfusioni presso un altro Centro.

Dei 7 pazienti, 5 erano maschi, e l'età era compresa tra 5 e 35 anni.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione completa dello stato marziale (emocromo, protoporfirina eritrocitaria, ferritina sierica), alla determinazione degli anticorpi anti-gliadina e anti-endomisio, all'esame delle urine, alla ricerca del sangue occulto nelle feci; sono state inoltre escluse altre cause di anemizzazione cronica (infezione cronica, insufficienza renale ecc.). Tutti sono stati sottoposti a indagine ecografica, volta a identificare un possibile RGE, e soltanto 3 hanno effettuato un'indagine endoscopica digestiva.

## Risultati e discussione

I dati anamnestici, clinici e di laboratorio, le indagini strumentali, la terapia e l'evoluzione dei pazienti sono elencati nella *Tabella IV*.

Una severa anemia sideropenica non ben spiegata è stata il dato principale, che ha richiamato l'attenzione dei medici. Interpretata inizialmente come conseguenza di una disalimentazione, l'anemia era in realtà espressione di un cronico stitichio ematico a livello esofageo, vera e propria complicanza di un RGE misconosciuto o sottovalutato. In effetti, un'anamnesi accurata e "mirata" avrebbe potuto consentire il sospetto diagnostico, dal momento che erano presenti, in tutti i casi, uno o più sintomi tipici di RGE nel soggetto cerebropatico (vomito, talora ematico; crisi di dolore non ben localizzate, quali urla, smorfie; epigastralgie, risvegli notturni, rifiuto del cibo, infezioni respiratorie ricorrenti a carico delle basse vie respiratorie, crisi di tosse durante il pasto, espressione di ab-ingestis, rifiuto del cibo).

L'inizio di un trattamento combinato (solfato ferroso, omeprazolo o cimetidina, cisapride) ha consentito da una parte di normalizzare lo stato marziale, dall'altra di migliorare sensibilmente la sintomatologia gastrointestinale.

Un altro aspetto terapeutico impor-

### FATTORI DI RISCHIO PER RGE NEL PAZIENTE CON CEREBROPATIA

- ☐ Incoordinazione neuromuscolare primitiva
- ☐ Alterazione della motilità esofagea in seguito a prolungata esposizione all'acidità gastrica della porzione terminale dell'esofago
- ☐ Alterazione della funzione anti-reflusso dello sfintere esofageo inferiore in seguito a un'alterazione del sistema nervoso autonomo
- ☐ Ritardato svuotamento gastrico in parte legato a ipersensibilità alimentare, conseguenza dei fenomeni di ab-ingestis, in parte a un'alterata attività motoria antrale
- ☐ Scoliosi con alterata collocazione dello sfintere esofageo inferiore
- ☐ Posizione supina per molte ore al giorno
- ☐ Ridotta deglutizione di saliva; perdita dell'azione protettiva della saliva che neutralizza l'acidità e facilita la peristalsi esofagea, in seguito alla continua fuoriuscita dalla bocca
- ☐ Elevata pressione intra-addominale in seguito alle convulsioni o alla spasticità
- ☐ Interferenze farmacologiche: ad esempio i farmaci broncodilatatori riducono la pressione dello sfintere inferiore e causano un aumento della secrezione gastrica acida

Tabella I

### COMPLICANZE DEL RGE NEI PAZIENTI CON CEREBROPATIA

|                          |                                                                                 |   |                          |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------|
| ESOFAGITE                | Sanguinamento cronico                                                           | → | Anemia sideropenica      |
|                          | Sanguinamento acuto                                                             | → | Ematemesi (anemia acuta) |
|                          | Stenosi parete esofago                                                          | → | Aggravamento RGE         |
|                          | Metaplasia colonnare dell'epitelio esofageo                                     | → | Esofago di Barrett       |
| COMPLICANZE RESPIRATORIE | Aspirazioni (broncopolmoniti ab-ingestis)                                       |   |                          |
|                          | Laringospasmo riflesso                                                          |   |                          |
|                          | Broncospasmo riflesso                                                           |   |                          |
|                          | Apnea centrale riflessa                                                         |   |                          |
| MALNUTRIZIONE            | Sensibilizzazione alimentare                                                    |   |                          |
|                          | Spreco di energie per l'iperacidità e per i movimenti legati al dolore riflesso |   |                          |

Tabella II

### SINTOMI DI RGE NEI PAZIENTI CON CEREBROPATIA

- ☐ Vomito, durante o dopo i pasti (sintomo principale)
- ☐ Crisi di tosse
- ☐ Episodi di cianosi (ab-ingestis)
- ☐ Crisi di dolore, urla, crisi di pianto (notturne o durante il pasto)
- ☐ Crisi di opistotono
- ☐ Crisi "atipiche" simil-epiletiche
- ☐ Stato di agitazione
- ☐ Movimenti involontari, anomali
- ☐ Rifiuto del pasto, anoressia, calo ponderale
- ☐ Irritabilità durante l'assunzione del cibo, sua interruzione
- ☐ Sintomi di complicanze (ematemesi, melena, polmoniti ab-ingestis, apnee, anemia sideropenica)

Tabella III

tante è stato anche quello volto a ridurre i disturbi della deglutizione (spesso presenti in questi pazienti) e di conseguenza a ottimizzare l'assunzione di cibo e lo stato nutrizionale. Si è provveduto infatti a fornire consigli ed esempi pratici ai genitori sulle modalità corrette di alimentazione, soprattutto per quanto riguarda la postura ideale<sup>2,3</sup> (da

adattare comunque al singolo paziente) da assumere durante il pasto: posizione semisupina e/o seduta, per correggere l'iperestensione del collo in modo che le spalle e la testa siano allineate, dritte, con il mento leggermente flesso. Questa postura facilita l'assunzione dei cibi, previene gli episodi di ab-ingestis e favorisce anche il contatto con i genitori

**SINTESI DELLA STORIA E DEI DATI STRUMENTALI E DI LABORATORIO DEI CASI STUDIATI**

| PAZIENTE                  | C.A.                                                                                                                                                                  | S.G.                                                                              | D.S.A.                                                                                                                                                                                                                               | D.P.F.                                                                                                | P.E.                                                   | L.E.                                                                                                                                       | C.F.                                                                                                  |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETÀ (anni)                | 35                                                                                                                                                                    | 20                                                                                | 5                                                                                                                                                                                                                                    | 7                                                                                                     | 6                                                      | 12                                                                                                                                         | 9                                                                                                     |
| PATOLOGIA DI BASE         | Tetraparesi spastica                                                                                                                                                  | Tetraparesi spastica                                                              | Cerebropatia                                                                                                                                                                                                                         | Tetraparesi spastica                                                                                  | Tetraparesi spastica                                   | Tetraparesi spastica                                                                                                                       | Tetraparesi spastica                                                                                  |
| SEGNI E SINTOMI           | Anemia sideropenica refrattaria al ferro per os e trattata con periodiche trasfusioni di concentrati G R; no vomito, no rigurgito, talvolta crisi di smorfie e dolore | Anemia sideropenica scarsamente responsiva al ferro per os<br>Frequenti rigurgiti | Anemia sideropenica refrattaria al ferro per os (per 9 mesi)<br>Vaghe epigastralgie, episodi di rigurgito, infezioni respiratorie ricorrenti delle basse vie respiratorie (ab ingestis), sono interrotti spesso da dolori addominali | Febbre da 2 mesi, anemia sideropenica<br>Rifiuto del cibo, vomito, smorfie di dolore, perdita di peso | Anemia sideropenica<br>Episodi ricorrenti di vomito    | Anemia sideropenica<br>Rifiuto del cibo, malnutrizione, crisi di tosse durante i pasti, vomito ematico, dolori addominali, stipsi ostinata | Anemia sideropenica<br>Rifiuto del cibo, denutrizione, vomito, stipsi ostinata                        |
| LABORATORIO Hb (g/dl)     | 3,6                                                                                                                                                                   | 8,1                                                                               | 5,9                                                                                                                                                                                                                                  | 8,8                                                                                                   | 7,5                                                    | 5,4                                                                                                                                        | 10,5                                                                                                  |
| VGM (µc)                  | 60                                                                                                                                                                    | 53                                                                                | 57                                                                                                                                                                                                                                   | 65                                                                                                    | 53                                                     | 52                                                                                                                                         | 76                                                                                                    |
| PE (µg/dl/G R)            | 580                                                                                                                                                                   | 450                                                                               | 988                                                                                                                                                                                                                                  | 561                                                                                                   | 862                                                    | 545                                                                                                                                        | 156                                                                                                   |
| FS (ng/ml)                | 2,3                                                                                                                                                                   | 7                                                                                 | 2,6                                                                                                                                                                                                                                  | -                                                                                                     | 2                                                      | 3                                                                                                                                          | 9                                                                                                     |
| Sangue occulto nelle feci | negativo                                                                                                                                                              | positivo                                                                          | negativo                                                                                                                                                                                                                             | positivo                                                                                              | negativo                                               | negativo                                                                                                                                   | positivo                                                                                              |
| AGA/EMA                   | negativi                                                                                                                                                              | negativi                                                                          | AGA liev. pos. EMA negativi                                                                                                                                                                                                          | negativi                                                                                              | negativi                                               | negativi                                                                                                                                   | AGA liev. pos. EMA negativi                                                                           |
| ESAMI STRUMENTALI         | Esofago gastroscopia                                                                                                                                                  | Esofago gastroscopia                                                              | Ecografia                                                                                                                                                                                                                            | Ecografia                                                                                             | Ecografia                                              | Esofago gastroscopia                                                                                                                       | Ecografia                                                                                             |
| TERAPIA                   | ranitidina<br>cisapride<br>solfato ferroso                                                                                                                            | omeprazolo<br>cisapride<br>solfato ferroso                                        | omeprazolo<br>cisapride<br>solfato ferroso                                                                                                                                                                                           | ranitidina<br>cisapride<br>ferro polimaltosato                                                        | omeprazolo<br>cisapride<br>solfato ferroso             | omeprazolo<br>cisapride<br>solfato ferroso                                                                                                 | ranitidina<br>cisapride<br>solfato ferroso                                                            |
| EVOLUZIONE                | Normalizzazione stato marziale, recidiva alla sospensione della terapia, nuovo miglioramento con introduzione dell'omeprazolo                                         | Normalizzazione stato marziale; scomparsa dei rigurgiti                           | Lento ma progressivo miglioramento; dopo sostituzione della ranitidina con omeprazolo ulteriore miglioramento                                                                                                                        | Miglioramento clinico e lenta normalizzazione stato marziale                                          | Miglioramento clinico e normalizzazione stato marziale | Normalizzazione stato marziale; miglioramento stato nutrizionale                                                                           | Normalizzazione stato marziale; miglioramento stato nutrizionale; scomparsa sintomi gastrointestinali |

Tabella IV

o con il riabilitatore e con il mondo esterno.

Questi provvedimenti aggiuntivi hanno ulteriormente contribuito al miglioramento della sintomatologia da RGE, interferendo positivamente con lo specifico trattamento farmacologico.

In due pazienti, in seguito a una recidiva della sintomatologia, si è resa necessaria una modifica del trattamento

farmacologico iniziale, sostituendo la ranitidina con l'omeprazolo (di prima scelta nei casi refrattari agli altri "anti-acidi")<sup>10</sup> con ulteriore nuovo e persistente miglioramento clinico.

Infine due annotazioni: una modesta positività degli AGA-IgG rilevata in 2 casi può essere correlata in parte alla bassa specificità delle IgG, in parte a fenomeni di ipersensibilità alimentare, che

facilmente si verificano in questi bambini, probabilmente in seguito ai ricorrenti episodi di aspirazione<sup>1</sup>. La persistente negatività della ricerca del sangue occulto nella quasi totalità dei casi (solo in tre casi è risultata positiva) può essere correlata soprattutto alla intermittenza dello stitico di sangue a livello del tratto gastrointestinale, oltre alla bassa sensibilità del test adottato.

## Conclusioni

Il medico che si prende cura dei pazienti con cerebropatia o con handicap neuromotorio dovrebbe sempre tener presente l'elevata frequenza di disturbi strettamente legati alle disfunzioni dell'apparato gastrointestinale, in modo da saper interpretare correttamente sintomi "atipici" (ad esempio severa anemia sideropenica inspiegata) e poter intervenire prontamente e in modo adeguato. Soltanto in questo modo si potrà ottenere un trattamento riabilitativo "globale"<sup>11</sup> che eviti complicanze, talvolta severe, capaci di aggravare l'handicap neuromotorio di questi pazienti<sup>7</sup>.

## Bibliografia

1. Staiano A: Problemi gastrointestinali in bambini con handicap neuromotorio. *Medico e Bambino* 2, 97, 1997.
2. Staiano A, del Giudice E: Colonic transit and anorectal manometry in children with severe brain damage. *Pediatrics* 94, 169, 1994.
3. Sullivan PB, Rosebloom L, Bosma JF: *Feeding the disabled child*. Clinics Developmental Medicine, Mac Keith Press, Cambridge University Press, cap. XII, n. 140, pag. 138, 1996.
4. Sondheimer JM, Morris BA: Gastroesophageal reflux among severely retarded children. *J Pediatr* 94, 710, 1979.
5. Tedeschi A, Profiti I, Crupi I, Tortorella G, Guzzetta F, Lombardi G: Trattamento nutrizionale dei bambini con handicap neuromotorio. *Medico e Bambino* 1, 16, 1996.
6. Staiano A, Cucchiara S, Del Giudice E: Disorders of esophageal motility in children with psychomotor retardation and gastrointestinal reflux. *Eur J Ped* 150, 638, 1991.
7. Martelossi S, Torre G, Panizon F: Reflusso gastroesofageo: un approccio per "sintomi". *Medico e Bambino* 9, 585, 1996.
8. Riccabona M, Maurer U, Lackner H, Uray E, Ring E: The role of sonography in the evaluation of gastro-esophageal reflux-correlation to pH-metry. *Eur J Ped* 151, 655, 1992.
9. Westra SJ, Derkx HF, Taminiu AJ: Symptomatic gastroesophageal reflux: diagnosis with ultrasound. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19, 58, 1994.
10. Gunasekaran TS, Hassal EG: Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 123, 148, 1993.
11. Reilly S, Skuse D, Poblete X: Prevalence of feeding problems and oral motor dysfunction in children with cerebral palsy: a community survey. *J Pediatr* 129, 877, 1996.
12. Ventura A, Torre G, Guastalla P: Alcuni casi particolari di reflusso gastroesofageo. *Medico e Bambino* 9, 572, 1984.