

Una forma rara, squisitamente pediatrica, usualmente grave o gravissima, di epatite autoimmune è quella associata ad anemia emolitica autoimmune Coombs positiva. I due casi indimenticabili di questo numero (per forza di cose di osservazione ospedaliera) riassumono tutte le caratteristiche possibili di questa sindrome: l'età di esordio "obbligata" nei primissimi anni di vita, l'istologia epatica caratterizzata dall'infiltrazione massiva di cellule giganti (da notare che, dopo l'età strettamente neonatale, la presenza di epatite con cellule giganti deve far pensare obbligatoriamente a questa forma di epatite autoimmune), la possibile associazione con altri disordini autoimmuni, l'esito in genere infausto e solo occasionalmente favorevole, comunque a patto di non esitare a instaurare una terapia immunosoppressiva molto aggressiva. Dal secondo caso possiamo (dovremmo, particolarmente noi che ne siamo stati i protagonisti) prendere spunto anche per una riflessione critica su quanto si debba migliorare la nostra attitudine a valorizzare e ad affrontare il problema del dolore nelle cure al bambino.

QUANDO L'EPATITE E L'ANEMIA SI ALTERNANO

C. Benucci, C. Trapani, F. Mannelli, I. Sforzi, M. Resti - Padova

La storia clinica di Annalisa comincia 13 anni fa quando, all'età di 4 mesi, viene portata al consultorio per effettuare la prima dose di vaccinazioni. Il medico che la visita osserva però la presenza di ittero cutaneo e sclerale e di una marcata epatosplenomegalia, e consiglia pertanto di effettuare alcuni accertamenti ematochimici. I primi esami effettuati evidenziano una grave anemia emolitica (GR 1.430.000/mm³; Hb = 5,3 g/dl; reticolociti 27%; bilirubina totale 13,2 mg/dl; bilirubina diretta 6,7 g/dl; aptoglobina indosabile; test di Coombs diretto positivo sia per le IgG che per il complemento; test di Coombs indiretto positivo), associata a importante citolisi epatica (GPT 2560 UI/l, GOT = 2040 UI/l). L'assetto coagulativo risulta invece nella norma.

La bambina viene trasferita presso il nostro Ospedale per proseguire gli accertamenti diagnostici. I numerosi esami effettuati, sia di tipo infettivologico sia di tipo metabolico, e il dosaggio degli autoanticorpi organo e non organo-specifici risultano tutti negativi.

Ipotizziamo, considerata l'associazione di anemia emolitica autoimmune e di epatite, la negatività degli altri esami effettuati e l'età della bambina, che possa trattarsi di un'epatite gigantocellulare con anemia emolitica, entità nosografica che all'epoca era stata descritta per la prima volta da Bernard e collaboratori solo da pochi anni e in un limitato numero di casi¹. L'esame fondamentale per la diagnosi sarebbe stato quindi la biopsia epatica, che non era però in quel momento effettuabile a causa delle precarie condizioni cliniche della bambina. Si decide quindi di rinviare l'accertamento e di iniziare, intanto, la terapia steroidea a dosaggio immunosoppressivo (2 mg/kg); questo trattamento consente un buon controllo dell'emolisi, non associato però a un completo arresto della citolisi epatica (persistono valori di ALT intorno a 10 volte il valore normale), tanto che, dopo circa un mese di terapia steroidea, si aggiunge al trattamento l'azatioprina (1,5 mg/kg/die).

Quando Annalisa ha 6 mesi, cioè a distanza di due mesi dall'esordio della malattia, viene effettuata la biopsia epatica, che evidenzia un quadro di epatite gigantocellulare, mostrando: aumento del connettivo negli spazi portali con modesto infiltrato linfoplasmacellulare e qualche eosinofilo; fibrosi portale e pericellulare; polimorfismo epatocellulare; presenza di molti epatociti con citoplasma rigonfio e granuloso e di cellule giganti; presenza di granuli di emoderina nelle cellule di Kupffer.

Intanto Annalisa continua la terapia con prednisone e azatioprina; con questa terapia si riesce ad avere un completo controllo dell'emolisi, ma persistono poussées di citolisi epatica e pertanto, quando Annalisa ha 16 mesi, si aggiunge alla terapia con prednisone + azatioprina anche la ciclosporina (12 mg/kg/die). Con questo triplice trattamento immunosoppressivo si ottiene, nell'arco di due mesi, la normalizzazione delle transaminasi. Tuttavia il tentativo di sospendere, dopo circa 10 mesi, l'azatioprina e il cortisone provoca un brusco aumento delle transaminasi; viene reintrodotta il prednisone al dosaggio di 1 mg/kg/die, associandolo sempre alla ciclosporina (10 mg/kg/die). A questo punto Annalisa ha 2 anni e 6 mesi; la sua malattia sembra essere ben controllata con la somministrazione di prednisone alla dose di 0,7 mg/kg/die e di ciclospo-

rina alla dose di 10 mg/kg/die. In questo periodo si osserva anche una ripresa dell'accrescimento staturponderale (nell'arco di un anno Annalisa aumenta di 16 cm e passa da una statura pari a -4,7 DS a una statura pari a -2,8 DS).

La situazione, però, precipita quando la bambina, all'età di 3 anni e 8 mesi, contrae la mononucleosi: l'episodio infettivo scatena infatti un nuovo episodio di emolisi (il primo dall'esordio) con valori di Hb fino a 4 g/dl e con test di Coombs indiretto positivo sia per le IgG che per il complemento. Da allora, per un periodo di circa 3 anni, Annalisa comincia a presentare frequenti episodi (circa 5 episodi/anno) di emolisi spesso importante, tanto da richiedere oltre al trattamento con immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa anche la terapia trasfusionale. Nei periodi intercritici persiste inoltre una condizione di emolisi, come dimostrato dalla presenza di reticolociti sempre superiori al 5%.

All'età di 7 anni Annalisa è quindi una bambina fortemente penalizzata dagli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva a cui è stata sottoposta per 7 anni (la bambina ha una statura inferiore al 3° centile con peso fra il 90° e il 97° centile, e presenta una notevole ipertricosi e una marcata ipertrofia gengivale); costretta a essere ricoverata improvvisamente per 5-6 volte all'anno, oltre ai controlli ambulatoriali programmati, e costretta, in occasione di ogni ricovero, a essere sottoposta a trattamenti invasivi. Tutto questo è chiaramente fonte di notevole angoscia nella bambina. Anche da parte nostra la situazione è piuttosto difficile, soprattutto perché con la terapia immunosoppressiva in atto non riusciamo a controllare gli episodi di emolisi e, d'altra parte, considerata la presenza di importanti effetti collaterali già con questa terapia, non solo non ci sembra opportuno aumentare la terapia corticosteroidica, anzi riteniamo necessario cercare delle alternative che ci consentano di ridurre il dosaggio della terapia immunosoppressiva.

Nel frattempo la bambina non ha più avuto episodi di citolisi epatica (l'ultimo episodio è avvenuto 5 anni prima, quando Annalisa aveva 2 anni e 6 mesi). Dopo aver consultato gli ematologi, decidiamo quindi di provare con la splenectomia, a cui Annalisa viene sottoposta all'età di 7 anni e 6 mesi. In questa occasione viene anche ripetuta la biopsia epatica, che evidenzia la presenza di note di flogosi cronica porto-biliare e la presenza di isolati elementi epatocitari gigantocellulari. Da allora la bambina non ha più presentato, fino ad oggi (sono passati 6 anni da allora), crisi emolitiche severe. La terapia corticosteroidica è stata interrotta dopo circa un anno dalla splenectomia, e, dopo circa 2 anni dall'intervento, è stata sospesa anche la terapia con ciclosporina, senza che si avessero recidive di emolisi o di citolisi epatica.

Attualmente Annalisa ha 13 anni, e da circa 4 anni ha sospeso ogni terapia, eccetto la somministrazione mensile di fenossimetilpenicillina. In questi anni Annalisa è sempre stata bene, si è verificato un buon recupero staturale (attualmente l'altezza è corrispondente al 25° centile), e anche il menarca è avvenuto regolarmente all'età di 11 anni e 6 mesi. Anche gli esami ematochimici hanno sempre mostrato un buon controllo sia della malattia epatica sia dell'anemia emolitica.

1. Bernard O, Hadchouel M, Scotto J. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr* 1981;99(5):704-11.

SENZA LA VOCE PER PIANGERE (IL CASO DI FRANCESCA)

Egidio Barbi, Irene Bruno, Alessandro Ventura - Trieste

Francesca, di 11 mesi, è arrivata dalla Calabria in una mattina di lavoro convulso in reparto: poco tempo, un sacco di cose da fare come al solito. La bambina è preannunciata come "grave" da una lettera del curante: anemia emolitica, epatite, stomatite aftosa in-trattabile. Da subito si vede che la piccola sta molto male: è sofferente, prostrata, disidratata, con l'aria triste e stanca di chi ha già sofferto molto e fa fatica a difendersi; è febbrile, non ha voce per piangere perché le afte le fanno troppo male, non riesce a mangiare, ha una scialorrea continua, non si lamenta durante i prelievi come se ormai fosse rassegnata. I genitori mostrano, pur nella loro preoccupazione, una compostezza eccezionale e una fiducia illimitata nelle capacità dei medici e della struttura a cui si sono affidati dopo un viaggio così lungo, avendo lasciato due sorelline a casa e avendo perso il lavoro, precario, del padre.

La storia è iniziata a 4 mesi con un'anemia emolitica autoimmune risolta inizialmente in gammaglobuline, con successiva comparsa al sesto mese di ripresa dell'emolisi, aumento delle transaminasi, ipereosinofilia periferica, diarrea e una stomatite non responsiva a trattamento antivirale protratto. È già in trattamento cortisonico, non ha risposto a un ulteriore bolo di immunoglobuline endovena ad alte dosi.

Partiamo baldanzosi e "aggressivi"; ci sembra tutto sommato facile: epatite autoimmune quasi sicuramente gigantocellulare per criterio di età, con anemia emolitica, associata a un probabile interessamento intestinale diffuso (dal faringe in giù), visto che le afte non hanno risposto all'antivirale e che non c'è evidenza di immunodepressione. Il giorno dopo Francesca viene sottoposta a una biopsia epatica, che confermerà il sospetto, e a una colonscopia che mostra una colite aspecifica. La radiografia del torace mostra interstiziopatia. Di fatto non riusciamo a isolare alcun patogeno dalle afte, non c'è immunodepressione né risposta a un breve ciclo di antivirale endovena, che ci sentiamo comunque obbligati a riprovare.

Nonostante le afte, partiamo inizialmente con un sondino nasogastrico con dieta elementare: "rinunciare" all'intestino con una parenterale ci sembra eccessivo: oltre che potenzialmente pericoloso a causa dell'epatopatia e del trattamento immunodepressivo in atto. Aggiungiamo al cortisone la ciclosporina, che ci sembra "un passo in più" obbligato rispetto all'associazione consigliata in prima battuta dalla letteratura con l'azatioprina: la bambina sta male da troppo tempo, la malattia è di sicuro molto "aggressiva", vista anche la persistenza di 2000 eosinofili/mm³ a dosaggio cortisonico pieno, la letteratura ci dice che una quota di questi casi è intrattabile.

I nostri timori sembrano apparentemente eccessivi, assistiamo infatti a un iniziale controllo della malattia (non più febbre, transaminasi a fasi alterne, controllo dell'emolisi), che però non si spegne. Anzi, dopo poco tempo la febbre riprende, le transaminasi e la bilirubina ricominciano a salire, la stomato-faringite rippeggiora progressivamente: la ciclosporina passa in perfusione continua. Non cambia nulla, peggio ancora, la bambina ricomincia a emolizzare sotto i nostri occhi. I reticolociti sono bassi, un puntato midollare evidenzia un blocco maturativo.

La nostra preoccupazione aumenta, decidiamo di ripassare per la strada più convenzionale, iniziamo l'azatioprina; poi, vista la non risposta, associamo la talidomide (e la ribavirina per coprire una ipotetico e non identificato virus), ma le condizioni della piccola e i parametri di laboratorio peggiorano quotidianamente sotto i nostri occhi: la bilirubina sale, la febbre persiste, le transaminasi aumentano, gli eosinofili sono alti, si alterano le prove emogeniche, persiste l'evidenza radiologica di interstiziopatia; per l'anemizzazione severa e l'insufficienza epatica dobbiamo iniziare trasfusioni di emazie e plasma. Rivalutiamo gastroscopia, colonscopia e

biopsia epatica, e quello che vediamo ci terrorizza: dal faringe al duodeno è evidente un quadro di infiammazione pseudomembranosa, con innumerevoli afte lineari su mucosa iperemica; la colite è invariata, la biopsia mostra un peggioramento del danno epatico con scompaginamento del parenchima e compressione dei dotti biliari. A questo punto passiamo a nutrizione parenterale, e tentiamo un'immunosoppressione massiva con fludarabina e immunoglobuline ad alte dosi. I linfociti che non scendono come dovrebbero in terapia con fludarabina preannunciano la catastrofe: il fabbisogno di trasfusioni e plasma diventa sempre più frequente, la bilirubina (quasi tutta diretta) sale a 80 mg/dl, compare una polipnea con ipossiemia e ipocapnia in ARDS iniziale; la bambina sta malissimo fino a scivolare in un coma superficiale.

Abbiamo già contattato in precedenza epatologi di grande esperienza per un confronto, e non c'è nulla di più che si possa tentare. A questo punto non c'è neanche più bisogno degli antidolorifici di cui abbiamo colpevolmente sottostimato il fabbisogno per i primi giorni di ricovero ("piangeva poco" e "sembrava tranquilla"). Sono passati due mesi; i genitori, che non si sono mai lamentati di nulla, continuano a sperare e a credere che riusciremo a fare qualcosa, non riescono a capacitarsi che siamo impotenti. Una sera parliamo timidamente di accanimento terapeutico e di scelte possibili, ma capiamo subito che è un ordine di idee per loro inconcepibile. Tentiamo per disperazione un plasma exchange per abbassare la bilirubina, e i primi risultati sembrano miracolosi, per cui riprendiamo un secondo ciclo di fludarabina.

È solo l'ultima illusione: la bilirubina risale, il successivo exchange non dà in pratica risultato. Francesca muore intubata in terapia intensiva per un ulteriore aggravamento della situazione e per la comparsa di insufficienza renale nel quadro di un'insufficienza multiorgano.

In questi sei mesi la madre di Francesca ha cercato ogni tanto qualcuno di noi in reparto; ogni volta le infermiere non riescono a trovarci, siamo in giro a lavorare, per cui lascia il numero di telefono e viene richiamata, talvolta dopo un giorno o due. Ogni volta ringrazia dicendo: «Sa, Dottore, non ero sicura che mi avrebbe richiamato, non voglio farle perdere tempo». Poi parliamo un po': ha sensi di colpa per «aver portato su tardi la bambina», «per non aver capito quanto era grave», «per non averla potuta tenere in braccio gli ultimi giorni in terapia intensiva... forse se avessi capito cosa cercava di dirmi quella sera...». Ovviamente cerchiamo di dirle che non ha nulla al mondo da rimproverarsi, che non si potevano cambiare in alcun modo le cose, che è stata una madre ineccepibile, ci salutiamo con un abbraccio telefonico. Non riusciamo a essere così sicuri che siamo stati altrettanto bravi e ineccepibili; è oltremodo difficile discutere le scelte di base, viste la rarità e la severità della malattia, ma chissà quanti "dettagli" potevano essere diversi (più analgesia, meno prelievi, la parenterale da subito, meno trasfusioni, più parole e più tempo per spiegare le cose e stare vicino ai genitori). Dubbi insignificanti di fronte al dolore di una bambina e di una famiglia, ma a cui vorremmo avere qualche risposta per poter far meglio il nostro mestiere.

