

Queste pagine rappresentano la finestra su "Medico e Bambino" cartaceo dei contributi originali delle pagine elettroniche. I testi in extenso sono pubblicati on line.

FEGATO GROSSO E GRASSO: POCHE DIAGNOSI A CUI PENSARE

M. Mainetti¹, M. Grassi¹, A. Zucchini¹, L. Mambelli², F. Dal Monte³, D. Cassandrini⁴, G. Maggiore⁵, F. Marchetti¹

¹UC di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera di Ravenna; ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara; ³Pediatra di famiglia, Faenza; ⁴UO di Medicina Molecolare, Azienda Ospedaliera Stella Maris di Pisa; ⁵UO di Gastroenterologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Indirizzo per corrispondenza: federico.marchetti@ausl.ra.it

LARGE AND FATTY LIVER: FEW DIAGNOSES TO THINK OF

Key words Hypertransaminasemia, Glycogen storage disease type IX, Molecular analysis, Case report

Summary The case of an 8-year-old girl with an isolated hypertransaminasemia asymptomatic without cholestasis and with moderate hypercholesterolemia and hepatomegaly with steatosis and glycogen storage in biopsy is described. Once excluded the commonest causes of hypertransaminasemia, because of hepatosteatosis, the differential diagnosis is between a possible Wilson's disease and glycogen storage disease VI and IX. Genetic research has revealed a glycogen storage disease type IX from mutation of PHKB gene. This mutation is associated with a good prognosis and it may cause hepatic fibrosis only very rarely. Molecular analysis allows accurate diagnosis where enzymology is uninformative and identifies the pattern of inheritance permitting counselling and family studies.

Caso clinico - Sara (nome di fantasia) è una bambina di 8 anni con anamnesi patologica remota muta. Accrescimento ponderale al 25-50° centile, crescita staturale con deflessione dal 50° al 10° centile verso i 3 anni di età, poi regolare al 10° centile. Nella norma le tappe dello sviluppo psico-motorio. Nell'anamnesi familiare si segnala ipercolesterolemia nel ramo paterno.

All'età di 5 anni riscontro occasionale di lieve ipertransaminasemia (ALT 72 U/l, AST 71 U/l), che si è confermata ai controlli successivi con valori massimi di ALT 291 U/l e di AST 668 U/l associata al riscontro clinico di una epatomegalia significativamente rilevante. Nella norma la funzionalità epatica. Non vi è mai stato riscontro di incremento degli indici di colestasi. Le CPK erano nella norma. All'ecografia epatica veniva evidenziato un quadro di fegato iperecogeno con significativa epatomegalia.

Erano state escluse le cause di ipertransaminasemia dovute a: infezione cronica da virus, malattia celiaca, tiroidopatia, fibrosi cistica. Gli indici di flogosi erano nella norma, non era presente ipergammaglobulinemia; autoanticorpi negativi. Ceruloplasmina e rame sierico nella norma, così come l'emogasanalisi, l'ammoniemia, il lattato, gli acidi organici urinari e gli aminoacidi plasmatici, l'acido urico, il dosaggio dell'ACTH e la cortisolemia. La valutazione della curva da carico di glucosio e del profilo glicemico (dopo digiuno) non aveva evidenziato alterazioni di rilievo. Data la persistenza dell'ipertransaminasemia era stata eseguita la biopsia epatica con riscontro di una lieve fibrosi degli spazi portali e di steatosi micro e macrovacuolare a carico del 15% degli epatociti, aventi un citoplasma ricco di glicogeno.

Nel sospetto di una glicogenosi di tipo VI da difetto di fosforilasi, era stata eseguita l'indagine genetica per la ricerca delle alterazioni del gene PYGL, risultata tuttavia negativa.

La diagnosi definitiva non era stata formalizzata e, nei tre anni successivi, i controlli periodici avevano sempre confermato la persistenza dell'ipertransaminasemia con discreta epatomegalia, con condizioni cliniche generali di benessere, senza rilievo di ipoglicemia.

Sara giunge alla nostra attenzione con l'obiettivo di poter arrivare a definire la causa dell'ipertransaminasemia. Alla nostra prima visita è in buone condizioni generali, in sovrappeso (BMI all'80° percentile). L'unico riscontro obiettivo risultava essere appunto l'epatomegalia di consistenza dura, stimabile a livello dell'ombelicale traversa, in assenza di splenomegalia.

Il quadro era quello di una *sindrome citolitica cronica pura*, ovvero di un'ipertransaminasemia isolata, associata al rilievo "macro e microscopico" di un'epatomegalia steatosica con lieve fibrosi e depositi di glicogeno intracellulari.

Alla luce di questi elementi, i passi successivi hanno previsto fondamentalmente di nuovo la rivalutazione e l'esclusione dei principali quadri di malattia da accumulo secondari all'accumulo del fibrinogeno, alla sindrome di Schwachmann-Diamond, all'emocromatosi, al deficit di alfa1-antitripsina e alla malattia di Wilson (MW). Il riscontro di una lieve ipercolesterolemia (LDL 169 mg/dl, HDL 45 mg/dl, trigliceridi 129 mg/dl) ha consentito l'esclusione di un quadro secondario a un deficit di lipoproteina B.

In considerazione dei depositi di glicogeno a livello epatocitario documentati dalla pregressa biopsia, alla luce anche della negatività in particolare della MW, è stata riconsiderata come prima ipotesi diagnostica la glicogenosi (GSD). Nell'ambito delle glicogenosi, la pregressa esclusione dal punto di vista genetico della GSD di tipo VI ci ha portato a considerare esclusivamente la *forma di tipo IX* da difetto di fosforilasi chinasi. L'indagine genetica in tal senso ha documentato la presenza di una mutazione in omozigosi del gene PHKB (a carico della subunità beta), rilevata dal riscontro della mutazione in eterozigosi in entrambi i genitori. Il dosaggio della vitamina D è risultato basso (10,4 mcg/l) con evidenza alla densitometria ossea di un quadro di osteopenia (z score: -2 DS).

La prognosi e il follow-up - La GSD di tipo IX risulta essere associata a una prognosi favorevole e molto raramente può essere causata da un quadro evolutivo di fibrosi epatica. Sara dovrà eseguire controlli laboratoristici annuali per valutare l'andamento delle transaminasi e la funzionalità epatica e un follow-up mediante indagine elastometrica (*Fibroscan*) per valutare la componente fibrotica epatica e il suo andamento nel tempo. Il deficit di vitamina D e il quadro di osteopenia riscontrati, presenti in diverse forme di GSD, richiederanno una supplementazione con vitamina D e calcio, con la rivalutazione della densitometria ossea.

Discussione - L'ipertransaminasemia rappresenta una delle alterazioni di laboratorio con cui spesso il pediatra si trova a confrontarsi. Un quadro transitorio e di entità lieve-moderata è frequente in occasione di comuni infezioni virali, mentre una persistenza di elevati valori di transaminasi richiede un'indagine accurata in quanto potenziale espressione di patologie severe.

Quando l'ipertransaminasemia isolata (senza colestasi) si associa a un'epatomegalia steatosica le ipotesi diagnostiche si dovrebbero

ro concentrare principalmente su due quadri: la GSD e la MW. Nel nostro caso il quadro di GSD risultava altamente probabile in considerazione sia dell'esclusione delle altre cause più comuni di danno epatocitario che soprattutto dell'evidenza istologica di depositi di glicogeno intraepatocitari con aspetti di iniziale fibrosi. Le GSD di tipo IX (così come quella di tipo VI) tendono ad esordire nella prima infanzia (tra 1 e 5 anni di vita) con un'epatomegalia di solito marcata, associata a un lieve-moderato rialzo degli enzimi epatici, del colesterolo e trigliceridi. Possono essere presenti ipotonia muscolare e ritardo di crescita; in caso di digiuno prolungato possono inoltre verificarsi episodi di ipoglicemia. Raramente sono presenti una acidosi lattica e un aumento dell'acido urico. La storia naturale della malattia epatica nelle GSD di tipo IX e anche di tipo VI è favorevole nella stragrande maggioranza dei casi e solo eccezionalmente vi è l'evoluzione in un quadro di severa fibrosi epatica. Non occorre di solito alcun accorgimento specifico se non l'osservazione della crescita. La dieta deve essere libera, con pasti relativamente frequenti. Nei rarissimi casi di bambini che hanno un significativo rallentamento della crescita e/o episodi di

ipoglicemia si può pensare, nei primi anni di vita, a una enterale notturna con carboidrati complessi (ad es. con la maizena). Nello specifico della GSD di tipo IX la prevalenza stimata è di circa 1 caso/100.000 nati, ed è causata da un deficit di fosforilasi chinasi (PhK), enzima che svolge un ruolo chiave nella regolazione della glicogenolisi. Nel corso degli ultimi anni si è resa sempre più evidente la variabilità fenotipica della GSD di tipo IX e questa sembra essere discretamente correlata alle specifiche mutazioni genetiche che determinano il difetto di PhK. La mutazione del gene PHKB, riscontrata nella nostra bambina, pur presentando un coinvolgimento epatico e muscolare può anche non determinare un incremento dei valori di CPK e presenta di solito un quadro fenotipico di grado lieve. Un fenotipo severo sembra essere associato alla mutazione PHKG2, mentre la mutazione PHKA2 presenta una espressività fenotipica variabile. Il riscontro di un'alterata mineralizzazione ossea, complicanza nota nelle GSD, è dovuto a meccanismi fisiopatologici ancora poco noti e non chiaramente correlabili né ad alterazioni nei meccanismi di omeostasi di calcio e fosforo, né a diretti danni d'organo.

UNA STRANA DERMATITE DELL'AREA DEL PANNOLINO: QUANDO LAVARE TROPPO FA MALE

F. Savoia¹, G. Gaddoni¹, A. Patrizi², P. Sgubbi²

¹Unità Operativa di Dermatologia, Azienda Ospedaliera di Ravenna; ²Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Sezione di Dermatologia, Università di Bologna

Indirizzo per corrispondenza: paola.sgubbi@gmail.com

A PECULIAR NAPKIN DERMATITIS: WHEN EXCESSIVE WASHING IS HARMFUL

Key words Napkin dermatitis, Irritant dermatitis, Detergents

Summary The case of a 3-month-old boy that was visited because of a brownish, hyperkeratotic and slightly desquamative dermatitis of the inguinal folds, perineum and perianal area is reported. The patient was healthy, asymptomatic and the remaining physical examination was normal. Anamnesis revealed frequent and thorough washings of the diaper area with a synthetic pH acid detergent. A diagnosis of pigmented and hyperkeratotic napkin dermatitis was made. Complete healing was obtained within 5 days using a delicate detergent instead of the previous one and using a moisturizing cream containing omega 3 and omega 6 fatty acids. Pigmented and hyperkeratotic napkin dermatitis is a peculiar, under-reported type of irritant contact dermatitis that falls within differential diagnosis with many other dermatitis of the diaper area.

Un bambino di nazionalità italiana di circa 3 mesi di vita giunge alla nostra osservazione per la rapida insorgenza di una strana dermatite dell'area del pannolino. Le pieghe inguinali, il perineo e l'area perianale avevano assunto un colorito marrone-brunastro e la cute si presentava leggermente desquamativa e ipercheratosa (vedi Figura). Il piccolo era asintomatico, non presentava altri disturbi generali e il suo accrescimento era regolare. La restante obiettività dermatologica era nella norma. L'anamnesi ha rivelato lavaggi molto frequenti e accurati nell'area del pannolino con un detergente liquido sintetico a pH acido. Vie-

ne posta diagnosi di dermatite ipercheratosa e pigmentata dell'area del pannolino e prescritto l'impiego di un detergente delicato al posto del precedente e di una crema idratante a base di acidi grassi omega 3 e omega 6. Nell'arco di 5 giorni si assiste alla completa risoluzione della dermatite.

La **dermatite ipercheratosa e pigmentata** è una forma particolare di dermatite dell'area del pannolino di tipo irritativo, provocata da un eccessivo lavaggio con un detergente liquido a pH acido. Colpisce l'area del pannolino di lattanti e piccoli fino a 2 anni di età, soprattutto nella profondità delle pieghe inguinali. La cute assume una colorazione brunastra, marrone, con aspetto xerotico, papiraceo, talvolta anche traslucido. Le diagnosi differenziali sono numerose e comprendono la dermatite seborroica, la psoriasi, la dermatite atopica, la dermatite allergica da contatto, l'intertrigine di origine batterica o micotica, le dermatiti da carenza di zinco o biotina, la classica dermatite irritativa dell'area del pannolino dovuta alla frizione, all'umidità, al contatto con le feci e con le urine, le forme di dermatite irritativa legate all'impiego di detergenti oleosi che sono erroneamente impiegati come idratanti e non vengono risciacquati. In quest'ultimo caso la cute assume un aspetto spiccatamente combustiforme.

La clinica e l'anamnesi sono caratteristiche e consentono di porre una diagnosi corretta, confermata dalla rapida risoluzione nel momento in cui viene allontanato l'agente irritante. L'eccessivo lavaggio con un detergente liquido sintetico a pH acido è risultato essere l'agente causale di questa strana forma di dermatite anche nel nostro piccolo paziente.



Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano la sintesi di alcuni dei contributi che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicocbambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 481. Il terzo **Caso contributivo** di questo mese riguarda la storia di un bambino di 8 anni con rhabdomyosarcoma embrionario possibile patologia "sentinella" dell'esposizione a diossine. I tre **Poster degli specializzandi** sono, come al solito, nella loro brevità, di grande interesse e utilità pratica: dalla descrizione di un caso di miocardite al *grown up* di un centinaio di bambini operati per cardiopatia congenita. Tra i **Casi indimenticabili** da non perdere il racconto di un ragazzo di 14 anni con dolori addominali e tosse che aveva alla fine un'acalasia esofagea. Gli altri due casi sono dei brevi flash iconografici su situazioni interessanti, difficili da trovare scritte nei libri. Nella rubrica **Il punto su...** a partire dalla descrizione di un caso clinico, potete trovare un aggiornamento (anche con belle immagini) sulla Leishmaniosi che rappresenta una patologia che ha ancora in Italia zone ad alta endemia.