

# Un lattante distrofico con alcalosi metabolica

LORENZO CALLIGARIS<sup>1</sup>, GABRIELE CONTI<sup>1</sup>, DANIELA CODRICH<sup>2</sup>, FLORIANA ZENNARO<sup>3</sup>, FEDERICO MARCHETTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, <sup>2</sup>Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, <sup>3</sup>UO di Radiologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

*La malnutrizione è una condizione sempre più rara: per questo costringe a pensare un poco di più.*

**A.** è una bambina di 4 mesi nata a termine da taglio cesareo, senza problemi neonatali, con peso di 3080 g alla nascita e 2925 g alla dimissione. Allattata da subito con latte di formula con incremento ponderale di circa 900 g nei primi due mesi. A tre mesi di vita viene rilevata una perdita di peso di circa 500 g rispetto al mese precedente; unico elemento segnalato in questo periodo è la comparsa di rigurgiti frequenti tra il primo e il secondo mese. Per tale ragione il latte in polvere era stato diluito, senza evidenza di miglioramento degli episodi di rigurgito. Dopo alcuni consigli sulla preparazione del latte la bambina viene rimandata a casa e rivalutata dopo 3 giorni; in tale occasione viene rilevato un ulteriore calo ponderale di 130 g. Si decide per il ricovero e viene iniziata una reidratazione per via endovenosa, associata a mantenimento dell'alimentazione per os. Dopo qualche giorno di ricovero e un recupero ponderale di circa 350 g la bambina viene dimessa con programma di ulteriore controllo; nel frattempo viene avviata terapia con ranitidina nel sospetto, seppur debole, di un reflusso gastroesofageo (RGE). La rivalutazione della piccola dopo quattro giorni evidenzia un'ulteriore lieve diminuzione del peso e la bambina viene quindi nuovamente ricoverata. Durante il ricovero, nonostante un introito calorico adeguato e un breve tentativo con il latte di soia, non si assiste ad alcun incremento ponderale; elemento

## A DISTROPHIC INFANT WITH METABOLIC ALKALOSIS

(*Medico e Bambino* 2006;25:111-114)

### Key words

*Dystrophic infant, Blood gas analysis, Metabolic alkalosis, Differential diagnosis*

### Summary

*We describe a case of a 4 months-old girl who come to our attention because of an history of failure to thrive and recurrent vomiting started during the second month of life; only remarkable laboratory data were the presence of hyponatremia and hypochloremia. Physical examination showed a miserable looking child, with a weight under the 3rd percentile; blood gas analysis revealed a metabolic alkalosis. We report this case not because of its difficult diagnosis, but as an example of clinical course in the interpretation of failure to thrive during the first months of life; in this report we analyze the importance of some laboratory examinations (blood gas analysis) and the main aspects of some diagnostic hypothesis (hypertrophic pyloric stenosis, metabolic inborn errors, 21-hydroxylase deficiency).*

segnalato durante la degenza è invece la presenza quotidiana di 2-3 episodi di vomito (alcuni di questi abbondanti), e 1-2 emissioni al giorno di feci con consistenza pastosa (ma non sembrerebbero essere feci steatorroiche). Gli esami effettuati nel corso del ricovero dimostravano ripetutamente un quadro di iponatremia e ipocloremia, importanti (Na 128 mEq/l, Cl 79 mEq/l), con potassiemia nella norma, glicemia ai limiti inferiori della norma, con tendenza successiva alla normalizzazione. Non era stato eseguito l'equilibrio acido-base (emogas).

La bambina viene quindi trasferita nel nostro Ospedale per una valutazione del caso.

Al momento del ricovero la bambina si presenta con aspetto fortemente di-

strofico e colorito lievemente pallido (*Figura 1*); il peso è di 3560 g. Nulla da segnalare per la restante obiettività. Le tappe dello sviluppo neuromotorio e comportamentale sembravano essere adeguate.

### In base alla storia clinica quale è la vostra prima ipotesi diagnostica?

Le ipotesi diagnostiche da noi formulate sono state suggerite dagli elementi "forti" che avevamo in mano in quel momento: a) la presenza di un vomito persistente e una distrofia in presenza di un adeguato apporto calorico; b) il rilievo di alterazioni elettrolitiche (ipocloremia e iponatremia). Questi ultimi dati potevano supportare l'ipotesi di una sindrome adrenogenitale (SAG)<sup>1</sup>, di una stenosi ipertrofica del

## Percorsi clinici



**Figura 1.** Paziente sul tavolo operatorio; evidente l'aspetto distrofico.

piloro con perdita di acido cloridrico, di una fibrosi cistica con perdita di sale attraverso il sudore. Le altre ipotesi, ragionevoli per una malnutrizione (malattia metabolica congenita, tubulopatia, intolleranza alle proteine del latte vaccino, reflusso gastroesofageo), passavano in secondo piano, visti gli elettroliti sierici e la storia clinica.

Gli altri esami eseguiti hanno mostrato un emocromo senza evidenza di anemia o eosinofilia, PCR negativa, proteine totali (5,90 mg/dl) e immunoglobuline IgG (246 mg/dl) un po' basse per l'età (verosimilmente da iponutrizione), con IgA e IgM nella norma; glicemia normale-bassa (67 mg/dl); colesterolo totale, trigliceridi, funzionalità epatica e renale e ammonio nella norma. Negativa (su più campioni) la ricerca dei grassi fecali. Di rilievo il dato emerso dall'emogasanalisi con evidenza di un'alcalosi metabolica (pH 7,54; pCO<sub>2</sub> 30,4; pO<sub>2</sub> 53,3; HCO<sub>3</sub> 26,1; BE 4,6), questa volta con elettroliti nella norma.

Il riscontro dell'**alcalosi metabolica**, in aggiunta a una rivalutazione attenta della storia, caratterizzata da episodi quotidiani di vomito insorti dopo il primo mese di vita, in una bambina che peraltro aveva un introito calorico più che adeguato, ci ha indirizzato verso una stenosi ipertrofica del piloro. L'alcalosi, assieme alla mancanza di

segni di virilizzazione, contribuiva a escludere una SAG, elemento confermato poi dalla normalità del 17-OH progesterone. La fibrosi cistica rimaneva una ipotesi da non trascurare, ma non vi era steatorrea.

Abbiamo eseguito un'ecografia dell'addome che ha confermato la presenza di una stenosi ipertrofica del piloro (*Box 1*), documentando un canale pilorico di 22 mm di lunghezza con spessore della parete muscolare di 4 mm e diametro totale di 18,5 mm (*Figura 2*).

La bambina è stata sottoposta a intervento di pilorotomia extramucosale con accesso ombelicale (*Figura 3*). Nei giorni successivi all'intervento, con una progressiva reintroduzione dell'alimentazione, abbiamo assistito a un recupero ponderale soddisfacente e a un progressivo miglioramento delle condizioni generali.

### Cosa ci ha insegnato il caso?

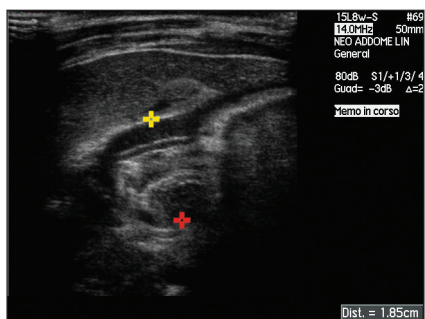
Il caso descritto può essere definito banale per molti aspetti. La stenosi ipertrofica del piloro non è certo una malattia rara e la rivalutazione del vomito, già sottovalutata dalla mamma, è insorto dopo il primo mese di vita, assieme al riscontro dell'ipocloremia erano elementi sufficienti per sospettarla. Tuttavia alcune riflessioni e sottolineature meritano di essere fatte, come schema operativo relativamente semplice in presenza di un arresto della crescita in un lattante. Questi trovano maggiore ragionevolezza in presenza di quadri clinici sfumati, dove è difficile capire quale dei sintomi o dati anamnestici meritano di essere valorizzati.

- Di fronte a un arresto della crescita e a una distrofia così importante, il primo problema da porsi riguarda l'**apporto calorico** (mangia o non

### Box 1. STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO

La stenosi ipertrofica del piloro è una condizione relativamente comune, con una incidenza che si aggira attorno ai 3 casi su 1000 nati vivi, maggiore nei soggetti di razza bianca di origine nord europea; i maschi sono colpiti circa quattro volte di più rispetto alle femmine. La familiarità da parte materna, più che da parte paterna, aumenta il rischio di malattia; circa il 20% dei maschi e il 10% delle femmine che hanno una madre con storia di stenosi ipertrofica del piloro sviluppano la stessa malattia. Il sintomo iniziale della malattia è il vomito non biliare, con insorgenza in genere attorno alla terza settimana di vita, ma con possibili casi ad esordio precoce (prima settimana) o tardivo (fino al quinto mese); il vomito segue in genere ogni pasto, ma può avere anche un andamento intermittente, e tende ad avere un andamento progressivo. Con il persistere del vomito si assiste a una progressiva perdita di liquidi, ioni idrogeno e cloruro, con evoluzione verso l'alcalosi metabolica di tipo ipocloremico. Una particolarità è che un ittero associato a deficit della glucuronazione, che in genere si risolve dopo l'intervento, è presente nel 5% dei casi circa.

Nella diagnosi della stenosi ipertrofica del piloro l'esame dirimente è l'ecografia, la cui sensibilità si aggira attorno al 95%, ma può arrivare al 100% se eseguita da un radiologo esperto; i criteri diagnostici includono uno spessore maggiore di 4 mm e una lunghezza del canale pilorico maggiore di 14 mm. In aggiunta a un ispessimento della parete muscolare, l'ecografia può anche evidenziare la presenza di una mucosa compressa e ridondante che concorre a determinare un ostacolo al passaggio degli alimenti attraverso il lume del canale pilorico irrigidito. È buona regola, se possibile, eseguire l'indagine lontano dal pasto, per valutare il residuo gastrico, segno di difficile svuotamento. Un sottile alone ipoecogeno che circonda la parete gastrica può essere segno di edema sottosieroso, segno di iniziale sofferenza. Una radiografia con mezzo di contrasto non è in genere necessaria e verrà riservata ai casi in cui l'ecografia non risulta dirimente<sup>2</sup>. Ovviamente sarà la clinica a dare una forte indicazione diagnostica grazie alla storia (vomito persistente e scarsa crescita). Una volta confermata la diagnosi e corrette le eventuali alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base, il trattamento prevede l'esecuzione di una pilorotomia extramucosale. L'approccio chirurgico può essere effettuato sia per via classica che per via laparoscopica, approccio che consente in alcune occasioni una riduzione dei tempi di recupero, senza un sostanziale aumento delle complicanze e dei costi<sup>3-6</sup>. I tempi dell'alimentazione post-intervento, in accordo con recenti segnalazioni, sembrano indirizzare verso una rialimentazione "ad libitum" precoce (dopo le prime 4 ore)<sup>7-9</sup>. L'uso dell'atropina nella stenosi ipertrofica del piloro<sup>10</sup> al momento non appare ancora sovrapponibile, sia in termini di efficacia e che di rapidità di risoluzione del quadro, rispetto al "classico" approccio chirurgico.



**Figura 2.** Reperto ecografico di stenosi ipertrofica del piloro. Lo scansione longitudinale del canale pilorico mostra ispessimento della tonaca muscolare (4 mm), aumento del diametro complessivo del piloro stesso (18,5 mm) e aumento della lunghezza del canale (22 mm).



**Figura 3.** Immagine intraoperatoria: esteriorizzazione dell'oliva pilorica attraverso l'incisione ombelicale e piloromiotomia extramucosa eseguita sul versante dorsale avascolare.

mangia più di 100 cal/kg): nel caso in questione l'apporto calorico era adeguato.

- La presenza di un **vomito con arresto della crescita**, in relazione a quanto detto in precedenza, è un elemento che merita sicuramente una valorizzazione e un approfondimento. Nel nostro caso l'importanza del vomito non era stata sufficientemente valorizzata dalla mamma; una rivalutazione della storia e il risultato degli esami (elettroliti ed emogas) (*Box 2*) hanno permesso inoltre l'orientamento verso l'ipotesi della stenosi del piloro.

**NB.** La non valorizzazione nella piloro-stenosi, da parte della madre, del sintomo vomito considerato come un normale rigurgito e qualche volta, effettivamente, non a getto, è un evento inconsueto ma non eccezionale. Nella nostra Clinica sono già capitati alcuni casi, associati alla

## Box 2. EMOGAS

L'emogas è un esame fondamentale in molteplici condizioni, fornendo informazioni sull'equilibrio acido-base dell'organismo e quindi sia sulla funzionalità respiratoria che metabolica; l'interpretazione dei dati dell'emogas presuppone un approccio ragionato all'esame, che valuti tutte le componenti (pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $HCO_3$ , BE, gap anionico), ovviamente in modo orientato dal quadro clinico specifico<sup>11</sup>. I quadri patologici che possono emergere, in sintesi, sono i seguenti:

- **Acidosi respiratoria:** legata a un deficit di ventilazione, con riduzione del pH conseguente a un incremento della  $pCO_2$
- **Alcalosi respiratoria:** legata a un'iperventilazione alveolare, con incremento del pH conseguente a una riduzione della  $pCO_2$
- **Acidosi metabolica:** riduzione del pH non legato a una componente respiratoria e quindi ad aumento della  $pCO_2$ ; deriva da un'umentata concentrazione di acidi sia assoluta che relativa alla perdita di basi. Il quadro può associarsi a un aumento del gap anionico (acidosi metabolica ipocloremica: chetoacidosi, acidosi lattica, avvelenamento da farmaci, insufficienza renale) o a un gap anionico normale (acidosi metabolica ipercloremica: perdita renale o gastrica di bicarbonati, scarsa eliminazione di ioni idrogeno, eccessivo apporto di HCl)
- **Alcalosi metabolica:** incremento del pH sproporzionato rispetto alle variazioni della  $pCO_2$ ; deriva da un eccesso di basi assoluto o relativo alla perdita di ioni idrogeno. Il meccanismo in genere origina da una perdita di acidi gastrici o renali, ma serve un meccanismo che mantenga l'alcalosi ed eviti il compenso (rigenerazione di sostanze alcaline o riassorbimento di bicarbonati). I meccanismi possibili di base prevedono un eccesso di riassorbimento di  $HCO_3$  secondario a un difetto di volume (cloro) (es. vomito protratto), un eccesso di attività mineralcorticoide che stimola la secrezione renale di ioni idrogeno e porta a ipokaliemia (es. sindrome di Cushing) o la somministrazione eccessiva di alcali
- **Acidosi o alcalosi miste**

Nel caso di nostro interesse la possibilità di evidenziare un quadro di acidosi o alcalosi metabolica poteva essere di notevole aiuto nella diagnosi differenziale. Un quadro di alcalosi metabolica di tipo ipocloremico è un rilievo quasi obbligato in caso di stenosi ipertrofica del piloro, come conseguenza del vomito ripetuto con perdita di acidi e cloro; anche nella fibrosi cistica un'alcalosi metabolica ipocloremica (con eventuale ipopotassiemia e iponatriemia), può derivare da un eccesso di perdita di cloruro di sodio con la sudorazione. In caso di malattia metabolica è possibile evidenziare la presenza di un quadro di acidosi (acidemie organiche) o di moderata alcalosi (difetti del ciclo dell'urea), mentre nella SAG con perdita di sali è frequente il riscontro di un'acidosi metabolica come conseguenza della disidratazione.

stenosi pilorica ipertrofica, e inoltre un caso di gastrite ipertrofica postvirale, in cui la diagnosi è stata posta più sulla base dell'alcalosi che della storia.

- In un bambino che mangia a sufficienza e non cresce un **malassorbimento** va sempre considerato, soprattutto se non vi sono elementi sicuri per spiegare nella presenza del vomito la scarsa crescita (a volte difficile da quantificare). Il cattivo funzionamento intestinale può essere ricercato con la dimostrazione (microscopica) di una steatorrea ed eventualmente con i risultati delle prove da carico (xilosemia, trigliceridi). Nel nostro caso non vi era evidenza di steatorrea e la flessione della curva ponderale era insorta

dopo il primo mese di vita (in coincidenza con la comparsa/peggioramento significativo del vomito).

- Una emogasanalisi è forse il primo esame da fare a un bambino malnutrito, considerando l'ipotesi di una tubulopatia o di una malattia metabolica (*Box 3*). In entrambi i casi è comune un'acidosi significativa: l'alcalosi metabolica è rara, e le sue cause maggiori sono il vomito persistente, la fibrosi cistica misconosciuta con perdita di cloro attraverso il sudore e la malattia di Bartter (iperplasia iuxta-glomerulare ed iper-potassiuria e alcalosi ipopotassiemiche).

La precocità della diagnosi, in caso di malattia metabolica, riveste una no-



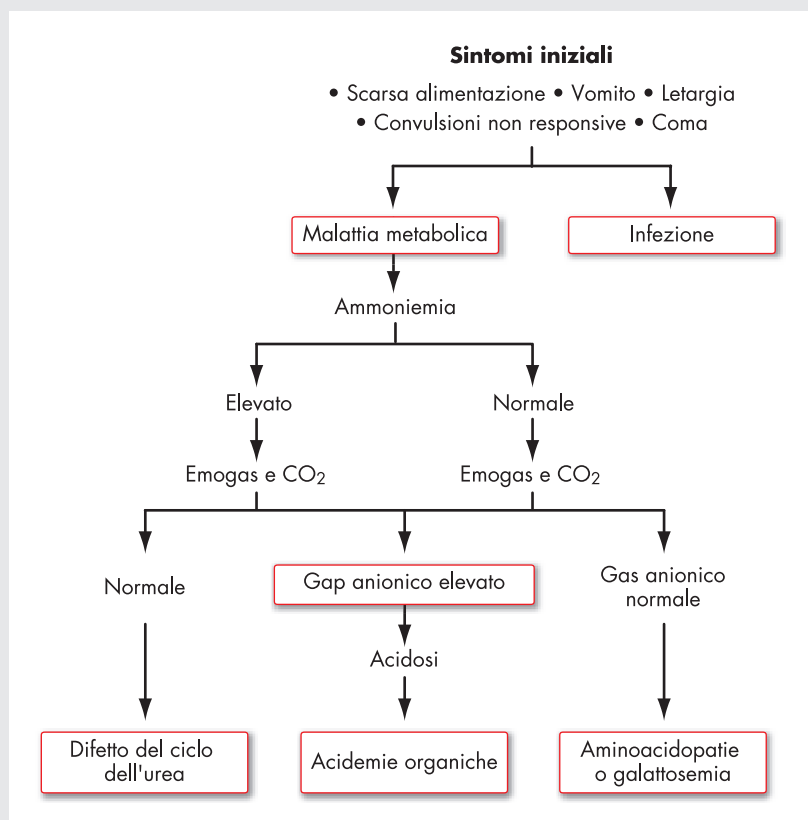
**Box 3. MALATTIE METABOLICHE CONGENITE**

Le malattie metaboliche congenite sono dei disordini ereditari derivati da una o più mutazioni geniche che alterino una qualche specifica tappa della via metabolica, con comparsa di un quadro clinico di diversa gravità, conseguente al "malfunzionamento" della via coinvolta e all'accumulo di metaboliti. Le manifestazioni cliniche si presentano in molti casi già nel periodo neonatale, dopo poche ore o in alcuni giorni, ma il quadro clinico può essere a volte più sfumato e aspecifico, con conseguente ritardo diagnostico.

L'esordio della malattia può essere molto variabile, con segni e sintomi diversi e spesso aspecifici: vomito persistente, deficit di crescita, alterazioni della coscienza, miopia, convulsioni, alterazioni morfologiche, organomegalie, manifestazioni oculari e altri ancora. Nel caso di sospetto clinico, alcuni dati di laboratorio possono essere fortemente indicativi<sup>12</sup>:

- Un'acidosi metabolica e/o un'iperammoniemia sono presenti spesso in questi quadri (acidemie organiche, disordini del metabolismo degli aminoacidi, difetti del ciclo dell'urea), senza dimenticare che alcune condizioni possono non determinare alterazioni dell'equilibrio acido-base (es. iperglicemia non chetotica)
- Un'ipoglicemia è abbastanza tipica in alcuni disordini del metabolismo glucidico (malattie da accumulo di glicogeno, difetti della neoglucogenesi) o della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi
- Un ittero o altre alterazioni di funzionalità epatica sono il modo di presentazione di altre forme di disordine metabolico (galattosemia, tirosinemia, emocromatosi neonatale, ...)
- Alterazioni morfologiche facciali o un'organomegalia possono derivare da una malattia da accumulo lisosomiale, ma particolari alterazioni dismorfiche possono essere anche tipiche di specifiche sindromi (sindrome di Smith-Lemli-Opitz, sindrome di Zellweger)

Una flow-chart orientativa, in caso di esordio neonatale, può essere quella riportata sul Nelson<sup>3</sup>.



NB. Il gap anionico è costituito dalla differenza tra valenze cationiche ( $\text{Na} + \text{K}$ ) e valenze anioniche ( $\text{HCO}_3 + \text{Cl}$ ); se il gap è superiore a 18 mEq è indice di un eccesso di acidi organici.

tevole importanza per avviare un trattamento specifico in grado di evitare la comparsa di sequele neurologiche o, addirittura, un esito letale; sarà la diagnosi precisa, ottenuta attraverso indagini più accurate (genetica, ricerca di metaboliti specifici, valutazione della funzione enzimatica), a permettere l'avvio di un approccio terapeutico dedicato.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Lorenzo Calligaris

e-mail: [lorenzo.calligaris@inwind.it](mailto:lorenzo.calligaris@inwind.it)**Bibliografia**

1. Balsamo A, Cicognani A. Sindrome adrenogenitale congenita da deficit di 21-idrossilasi. *Medico e Bambino* 2005;24:293-301.
2. Hernanz-Schulman M. Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Radiology* 2003;227(2):319-31.
3. Yagmuriu A, Barnhart DC, Vernon A, Georgeson KE, Harmon CM. Comparison of the incidence of complications in open and laparoscopic pylorotomy: a concurrent single institution series. *J Pediatr Surg* 2004;39(3):292-6.
4. van der Bilt JD, Kramer WL, van der Zee DC, Bax NM. Laparoscopic pylorotomy for hypertrophic pyloric stenosis: impact of experience on the results in 182 cases. *Surg Endosc* 2004;18(6):907-9.
5. Hall NJ, Van der Zee J, Tan HL, Pierro A. Meta-analysis of laparoscopic versus open pylorotomy. *Ann Surg* 2004;240(5):774-8.
6. Kim SS, Lau ST, Lee SL, et al. Pyloromyotomy: a comparison of laparoscopic, circumumbilical, and right upper quadrant operative techniques. *J Am Coll Surg* 2005;201(1):66-70.
7. Garza JJ, Morash D, Dzakovic A, Mondschein JK, Jaksic T. Ad libitum feeding decreases hospital stay for neonates after pylorotomy. *J Pediatr Surg* 2002;37(3):493-5.
8. van der Bilt JD, Kramer WL, van der Zee DC, Bax NM. Early feeding after laparoscopic pyloromyotomy: the pros and the cons. *Surg Endosc* 2004;18(5):746-8.
9. Kretz B, Wafta J, Sapin E. Our experience in "ad libitum" feeding after pyloromyotomy (review of 97 cases). *Arch Pediatr* 2005;12(2):128-33.
10. Kawahara H, Imura K, Nishikawa M, Yagi M, Kubota A. Intravenous atropine treatment in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Dis Child* 2002;87:71-4.
11. Williams AJ. Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ* 1998;317:1213-6.
12. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102(6):E69.
13. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition. WB Saunders Company, 2004:1229-31.