

Un caso che resterà indimenticabile anche per il lettore, forse. Quasi un romanzo, sotto il segno maggiore del DESTINO, ottuso ma vincente, e sotto il segno minore del PROGRESSO bio-molecolare, assistenziale, magnifico, ma perdente.

ERA IL SUO DESTINO

*Andrea Guala, Giuse Ballardini, Paola Angellotti
Pediatria, Ospedale Castelli, Verbania*

Ci sono delle frasi fatte che ognuno di noi usa, a volte a proposito, a volte a sproposito, quasi mai nel senso letterale delle parole. "Il Signore lo ha chiamato", "un destino cinico e baro", "al di là del bene e del male" e così via. Questa è la storia di Ambra, poi mi direte se ho ragione a interpretarla come "era il suo destino".

Avete mai visto un bambino con 102 mEq/l di sodio? Questa è stata la presentazione di Ambra in Pediatria all'età di 3 mesi. Era nata da noi, era stata dimessa con allattamento esclusivo al seno e successivamente visitata oltre che dal suo pediatra di famiglia anche da noi per rigurgiti/vomiti, sempre interpretati come reflusso gastroesofageo. Era stata vista anche da un gastroenterologo pediatra di fama, che aveva confermato la diagnosi. Alla luce del suo accrescimento sempre esuberante non era stato fatto alcun accertamento né prescritta alcuna terapia. Il pediatra di famiglia però aveva notato una succulenza dei tessuti e aveva deciso di effettuare esami: mentre era ancora in Pediatria in attesa dei referti, ecco il risultato! Una iponatremia ai limiti della sopravvivenza! Subito la vena, la fisiologica e la supplementazione ev con NaCl e, mentre organizziamo il trasporto in rianimazione pediatrica, decidiamo di effettuare Rx torace (negativa), ecografia del piloro (negativa) e dei reni, nonostante un mese prima ne avesse eseguita una per screening con risultato normale: sorpresa! "Diffusa iperrecogenicità del parenchima con pressoché totale scomparsa della differenziazione cortico-midollare". La creatinemia è 2,8 mg/dl, le proteine totali sono 3,4 g/dl e c'è proteinuria.

I giorni successivi Ambra resta in pericolo di vita; gli elettroliti si correggono lentamente, ma compare il rischio trombotico con coagulazione intravascolare; viene subito messa in dialisi; la diuresi si contrae e si arriva all'anuria. La diagnosi finale è quella che avevamo sospettato all'esordio: sindrome nefrosica congenita. L'iponatremia era dovuta alla grave insufficienza cardiaca con valori di ormone natriuretico atriale > 1500 pg/ml (vn < 250 pg/ml) e quindi perdita di sodio con le urine protratta nel tempo. Persistendo l'anuria, si decide inoltre per la biopsia (sclerosi mesangiale diffusa) e si invia il DNA per lo studio dei più frequenti geni interessati nella malattia, che è di solito trasmessa con carattere mendeliano autosomico recessivo. Che sfortuna! I genitori non sono neanche lontanamente parenti, anzi i loro antenati provengono dal Nord Italia e dalla Sicilia e Sardegna. In realtà risulterà che i più frequenti geni interessati non sono mutati, mentre lo è un gene (WT1, conosciuto dai più come oncogene causa di tumore di Wilms), che è mutato solo su un allele ed è stato descritto come rarissima causa di sindrome nefrosica congenita in popolazioni non finlandesi. I genitori non sono risultati portatori della mutazione e quindi si tratta di un nuovo evento.

Ambra esce dalla Rianimazione e viene trasferita in Nefrologia; inizia la dialisi peritoneale. La mamma ha finito l'addestramento per la dialisi peritoneale a domicilio, ha ottenuto il patentino regionale e dopo pochi giorni (due mesi dopo l'esordio acuto) Ambra sarà dimessa. Tutto procede di routine: quando Ambra compirà 2 anni entrerà in lista per trapianto di rene; i genitori sono tostissimi, con una carica di ottimismo che ci stupisce e ci aiuta.

Un mese dopo prende la bronchiolite. La vediamo nel pomeriggio, ma torna alla sera peggiorata. La saturazione è pessima e la normale terapia di supporto non sembra sufficiente; a mezzanotte ancora peggioramento. Memori della sua insufficienza cardiaca

all'esordio decidiamo di inviarla nuovamente al centro di riferimento. Di nuovo il rianimatore, il pediatra per accompagnarla (non abbiamo reperibile per i trasporti e si va alla buona volontà dei colleghi) e l'ambulanza. 130 all'ora in autostrada con i genitori che seguono in macchina; scoppia una gomma e l'ambulanza sbanda, sbatte, si rovescia. La pediatra ha una frattura all'omero e alle coste e trauma polmonare; l'anestesista ha un piede rotto; Ambra viene sbalzata dalla culla e va in arresto: viene intubata e rianimata appena possibile. I genitori hanno visto tutto: chiamano il 118 e tutti vengono portati all'ospedale più vicino. La TAC cranica è negativa e alle 7 del mattino Ambra arriva finalmente al centro di III livello. 7 giorni di rianimazione e poi decede con l'ultima TAC cerebrale che dimostra "segni di ipossia post anossica".

Questa triste storia è finita con la vita salvata di un altro bambino: i genitori di Ambra hanno deciso di donare gli organi e il suo fegato è stato trapiantato in un altro piccolo paziente. Far sorridere un altro bambino era il suo destino.

Qualche commento

- Come tutti ben sappiamo, le malattie rare non sono poi così rare, perché ci capitano. La sindrome nefrosica congenita è frequente in Finlandia (1 su 8000 nati) mentre in altre popolazioni è 1 su 200.000 nati. La causa in Finlandia è legata ad anomalie di un gene (nefrina), sempre con le stesse 2 mutazioni, a causa di un effetto del fondatore ben conosciuto dai genetisti in popolazioni geneticamente omogenee. Nelle altre popolazioni (e anche in Italia) le mutazioni della nefrina rappresentano solo il 40% dei casi, mentre un altro 30% è rappresentato da mutazioni della podocina: entrambe autosomiche recessive. Nel nostro caso invece è stato dimostrato l'interessamento di un gene (WT1) che è ben conosciuto dagli oncologi in quanto causa di tumore di Wilms e anche dai genetisti in quanto mutato in una sindrome che presenta ambiguità genitale (Denis Drash syndrome), entrambi non presenti in Ambra. L'istologia del rene in effetti ha aiutato il laboratorio a indirizzare l'analisi, in quanto in pochi casi al mondo una sclerosi mesangiale diffusa è descritta in mutazioni di WT1. Il fatto poi che i genitori non siano portatori della mutazione depone per un nuovo evento, e quindi con un rischio di ricorrenza trascurabile.

- Il riscontro di una mutazione in WT1 (e anzi quello di una mutazione specifica come quella riscontrata in Ambra e in altri 7 casi al mondo) avrebbe in ogni caso portato a una nefrectomia bilaterale, in quanto è stata sempre descritta la degenerazione in tumore di Wilms tra i 6 e i 24 mesi di vita.

- Avremmo potuto sospettare prima la sindrome nefrosica congenita, evitando un esordio acuto? Forse sì: il tritest a 15 settimane di e.g. era risultato lievemente elevato, soprattutto l'alfa-fetoproteina; le ecografie morfologiche alla ricerca di difetti di chiusura della linea mediana (spina bifida, onfalocoele) erano risultate per 2 volte normali. I feti affetti da sindrome nefrosica congenita perdono proteine con le urine, compresa l'alfa-fetoproteina, che risulta alta sia nel liquido amniotico che nel siero materno. Inoltre troviamo in letteratura che frequentemente la placenta risulta grossa e pesante (imbibita di liquidi) e nel nostro caso la placenta pesava 650 g. Peraltro nessuno di noi avrebbe associato le due informazioni. Con l'esperienza e il senno del poi, oggi tutti noi metteremmo un sacchetto per le urine al neonato.

- L'incidente occorso ad Ambra ci ha indotto a rivedere tutte le procedure per i trasporti, compresi i sistemi di ritenuta per i piccoli pazienti. Il problema inoltre è stato portato a livello regionale e il sistema di emergenza 118 sta valutando come risolverlo in modo sistematico su tutto il territorio.