

CASI INDIMENTICABILI in Pediatria ambulatoriale

Due casi di rare malattie epatiche, scritti da grandi epatologi. Il primo insegna quanto sia importante, di fronte al sospetto di una patologia rara, avere tenacia nel ricercare tutti gli elementi a favore e contro, anche andando contro le raccomandazioni ufficiali (torna il rapporto tra il pediatra e la genetica). Il secondo quanto sia importante per alcuni casi la diagnosi precoce, guardando banalmente il colore delle feci.

CREDERCI SEMPRE, ARRENDERSI MAI!

*Giuseppe Maggiore, Dipartimento di Medicina
della Procreazione e della Età Evolutiva,
Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana*

I genitori di F., 7 anni, mi consultano per il riscontro occasionale di un'elevazione persistente e asintomatica delle aminotransferasi. L'aumento concerne entrambe le aminotransferasi con valori oscillanti tra 5 e 8 volte la norma, mentre le gammaGT sono normali. F. ha già fatto numerosi accertamenti di natura prevalentemente infettivologica, risultati tutti negativi. Non esiste nulla di significativo nella sua storia familiare e personale, è in ottime condizioni generali e nutrizionali, in particolare non ha un eccesso di peso. All'esame clinico è presente un'epatomegalia omogenea di consistenza decisamente aumentata.

Un primo bilancio conferma le caratteristiche dell'iper-transaminasemia, le CPK sono normali a conferma della natura non miogena dell'anomalia biochimica, non esiste un'iper-gammaglobulinemia, né vi sono autoanticorpi circolanti, e la funzione epatocellulare è normale (attività protrombinica 100%, albumina 4,9 g/dl). Un'ecografia mostra un quadro di diffusa ipercogenicità parenchimale, testimone di una steatosi degli epatociti.

Una steatosi in una bambina normopeso deve orientare verso un disturbo metabolico e nel contesto clinico di F. in particolare verso una malattia di Wilson. Si tratta di una diagnosi importante perché questa malattia può improvvisamente complicarsi con un'insufficienza epatica acuta irreversibile, la cui unica possibile soluzione è il trapianto di fegato oppure evolvere anche prima della pubertà verso una cirrosi e le sue complicanze.

Un primo bilancio mirato è parzialmente deludente:

- l'anello di Kaiser-Fleisher (accumulo corneale di rame) è assente, ma il suo riscontro è eccezionale nel bambino dove prevale, come presentazione clinica, la cosiddetta forma epatica "pura";
- la ceruloplasmina è 19 mg/dl: un valore scarsamente significativo per la diagnosi (suggerita solo da valori inferiori a 10 mg/dl). Il valore riscontrato è compatibile sia con una condizione di normalità che con un'eterozigosi per una delle oltre 200 mutazioni note della proteina ATP7b (la proteina deficitaria nella malattia di Wilson), che gioca un ruolo chiave nell'eliminazione biliare del rame, che infine con una malattia di Wilson vera e propria.

L'eliminazione urinaria di rame delle 24 ore comporta egualmente valori incerti: pur essendo infatti superiore alla soglia di normalità (definita in 50 mg/24 ore), è inferiore a quei 100 mg/24 ore che definiscono l'ipercupruria tipica della malattia.

Anche una cupruria da carico di d-penicillamina, un agente chelante il rame che rappresenta peraltro il principale trattamento della malattia, mostra valori intermedi (854 mg/24 ore) che non consentono alcuna certezza diagnostica.

Riesco, con non poche difficoltà, viste le condizioni di assoluto benessere di F., a convincere i genitori della necessità di una verifica biotica. L'esame per fortuna si svolge senza inconvenienti. La valutazione istologica è quella che mi aspettavo: una diffusa steatosi microvescicolare con una iniziale, anche se già ben definita, fibrosi portale. Comunico allora la diagnosi ai familiari e inizio il trattamento chelante a dosi progressivamente crescenti in attesa del dosaggio del rame epatico, il "gold standard" diagnostico, che confermerà la diagnosi comunque, "una mera formalità". La risposta del rame epatico mi "congela"; è 50 mg/g di tessuto secco, al limite della normalità. Nemmeno la ricerca istochimica

del rame (negativa!) mi aiuta, ma anche questo lo temevo (accade molto frequentemente in età pediatrica). Mi confronto con orrore con il punteggio diagnostico di Ferenci e scopro di aver accumulato uno "zero" che corrisponde a una diagnosi "improbabile"... Intanto, a un nuovo controllo, le transaminasi sono aumentate dall'inizio del trattamento... Certo, anche questo può accadere, ma... chi lo dice alla famiglia? E poi, inaspettato, come il *deus ex machina* di tutte le tragedie, quello che risolve inaspettatamente una situazione ormai ingestibile, arriva l'esame della ricerca delle mutazioni, fatto contro le raccomandazioni degli esperti ("...la genetica non può avere un ruolo diagnostico per un singolo caso indice in ragione del fatto che non tutte le mutazioni correlate alla malattia di Wilson sono note..."). Si tratta di una doppia eterozigosi per le mutazioni G7 IIR/A756V. L'onore è salvo e... le transaminasi si normalizzeranno entro un anno di trattamento.

Un caso difficile e *indimenticabile* che dimostra che, quando si è confrontati con una malattia rara, si possono anche non rispettare le opinioni degli "esperti" o gli elaborati punteggi diagnostici messi a punto in corso di illusi "consensus". È spesso più utile usare a buon fine la propria esperienza, utilizzando tutti gli strumenti diagnostici a disposizione. Ancora una volta è quindi vero che il migliore protocollo diagnostico per la malattia di Wilson è quello di "mantenere sempre un elevato grado di sospetto" anche quando i dati disponibili non sembrano coincidere, e quindi "crederci sempre e arrendersi mai!"

LA STORIA VERA, MA TROPPO LUNGA, DI UN LATTANTE CON ITERO

*V. Rametta, L. Zancan
Dipartimento di Pediatria, Università di Padova*

Soggetto: drammatico

Ambientazione: città e provincia del Nord Italia

Protagonisti: L. e mamma

Attori: Neonatologi, Pediatra di famiglia, Chirurghi Pediatri, Gastroenterologi, Pediatri, Chirurghi trapiantologi

Comparse: Papà, nonna, nonno

Atto I. L. è il figlio unico di una mamma affetta da miastenia gravis, in trattamento da anni con steroidi e plasmaferesi. Nasce alla 36° settimana di età gestazionale con taglio cesareo per ritardo di crescita intrauterino, noto dalla 29° SG. Peso neonatale 1800 g. Resta per 20 giorni ricoverato al Nido perché presenta crescita ponderale insufficiente, ittero trattato con fototerapia e difetto di termoregolazione. Dimesso con peso di 2040 g.

Poco si sa di cosa avviene dopo la dimissione. Vive con la mamma, il papà è sempre assente per lavoro. La pediatra dice di conoscerlo poco, di averlo visto in tutto 2-3 volte, sempre accompagnato solo dalla madre.

La mamma si fa in quattro per allattarlo, alternando l'allattamento al seno con la formula, subito dopo l'assunzione dello steroide e quando si sottopone a plasmaferesi. Poco si sa anche della crescita, che comunque deve essere stata soddisfacente solo nell'incrollabile desiderio della mamma che, ammalata, si autoconvince di avere tutti i diritti che suo figlio sia sano.

Atto II. A 2 mesi di vita L. viene ricoverato per essere sottoposto a intervento di correzione di ernia inguinale. Anche in questa oc-

CASI INDIMENTICABILI in Pediatria ambulatoriale

casione tutto avviene secondo le modalità e i tempi utilizzati per i bambini sani. Si sa solo che alla dimissione L. ha una bilirubina totale di 6 mg e che qualcuno ipotizza un ittero da latte materno.

Atto III. A 3 mesi e 20 giorni Lorenzo viene ricoverato perché gli accertamenti, finalmente prescritti, evidenziano un'iperbilirubinemia mista, un'ipertransaminasemia importante (AST > ALT 10-15 volte la norma) con insufficienza epatica (attività protrombinica 50%).

All'esame fisico si rilevano, oltre all'ittero, epatosplenomegalia, versamento ascitico e importante distrofia. Le feci sono persistentemente ipo-acoliche, ma ciò che stupisce di più è che la mamma asserisce che le feci sono sempre state di quel colore e che lei pensava che così fossero normali.

Verso la fine del 3° mese L. viene sottoposto a laparotomia ed epatoprotenterostomia secondo Kasai per un'atresia biliare. Il fegato, con superficie micronodulare e di un verde intenso, trasuda bile.

L'esame istologico è quello di una cirrosi biliare franca. Nessuno (forse ora neanche la mamma) si fa illusioni sulla prognosi. L. rientra d'urgenza a 4 mesi perché presenta addome batraciano con ascite refrattaria e un circolo sottocutaneo addominale molto evidente e sotto tensione. I test di sintesi epatica sono ulteriormente compromessi. All'ecografia epatica ora non è più evidenziabile l'asse splenoportale.

Conclusioni. A 4 mesi L. ha una cirrosi biliare da atresia biliare e una trombosi della porta che compromette seriamente la fattibilità di un trapianto epatico e quindi la possibilità di essere curato. Morale della storia:

1. la diagnosi di atresia biliare non è difficile, ma ancora viene fatta in ritardo;
2. la sensibilizzazione al problema deve iniziare già al Nido, dove si devono informare i genitori su quali sono le caratteristiche normali di feci e urine del neonato;
3. l'attenzione al problema deve continuare nei bilanci di salute del pediatra di famiglia, che deve individuare prontamente i casi di ittero persistente dopo i 5 giorni, consapevole che si tratta di condizione patologica che deve essere indagata;
4. se la diagnosi è di colestasi, è obbligatorio il ricovero in un centro di III livello, perché ne venga rapidamente individuata la causa, in quanto malattie come l'atresia biliare e alcune epatopatie metaboliche o infettive risentono di una terapia specifica, tanto più efficace quanto più precocemente è instaurata;
5. nell'atresia biliare l'intervento ha maggiori probabilità di successo con ristabilimento di un flusso biliare adeguato e scomparsa dell'ittero se viene eseguito prima dei due mesi di vita. In questi casi non c'è necessità di trapianto a breve termine. L'epatoprotenterostomia e il trapianto di fegato sono comunque complementari nella cura dell'atresia biliare e consentono di sopravvivere a più dell'80% dei pazienti.



ACP
UMBRIA

MEDICO
E BAMBINO

LE NUOVE GIORNATE PERUGINE DI PEDIATRIA

Perugia, Collegio ONAOSI, Sala del Teatro, 22-23 settembre 2006

Venerdì 22 settembre

- 15.00-16.00 **Highlights in Allergologia** (I. Bertì)
con il caso dello specialista e discussione
- 16.00-16.20 **Il caso del dott. S. Bianchi**
commentato dall'esperto
- 16.20-16.40 **Il caso della dott.ssa L. Sebastiani**
commentato dall'esperto
- 16.40-17.15 **Farmaci ai raggi X: la pediatria vista attraverso i farmaci del dolore** (E. Barbi)
- 17.45-19.00 GRUPPI DI LAVORO
Con l'allergologo (I. Bertì)
Con il dermatologo (M. Cutrone)
Con l'epatologo (G. Maggiore)
Con un pediatra "speciale" (E. Barbi)
Con il podologo: chi era costui? (M. Maggiore)

Sabato 23 settembre

- 09.00-09.40 **La parola al super-esperto** (S. Guandalini)
Le ricadute pratiche della ricerca in Gastroenterologia pediatrica

- 09.40-10.20 **Highlights in Reumatologia pediatrica** (L. Lepore)
con il caso dello specialista e discussione
- 10.20-10.40 **Il caso del dott. L. Basile** commentato dall'esperto
- 10.40-11.00 **Il caso del dott. R. Cavallo** commentato dall'esperto
- 11.20-11.50 **Ultime novità dalla Società Europea di Endocrinologia** (M. Maghnie)
- 11.50-13.00 GRUPPI DI LAVORO
Con il gastroenterologo (A. Ventura)
Con l'endocrinologo (M. Maghnie)
Con il cardiologo pediatra (F. Picchio)
Con il chirurgo pediatra (J. Schleef)
- 15.00-16.00 **Highlights in Chirurgia pediatrica** (J. Schleef)
(a cominciare dall'appendicite....)
- 16.00-16.20 **Il caso del dott. S. Castelli**
commentato dall'esperto
- 16.20-16.40 **Il caso della dott.ssa G. Festuccia**
commentato dall'esperto
- 17.15-18.45 **Una ora e mezza (o anche di più....) di novità e discussione con il prof. Panizon**
Come sempre finiamo alla grande

PER QUESTO EVENTO SONO STATI ASSEGNATI 7 CREDITI FORMATIVI ECM

SEGRETERIA SCIENTIFICA: E. Barbi, S. Bianchi, F. Marchetti, F. Panizon,
F. Passalacqua, L. Sebastiani, G. Troianiello, A. Ventura

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline sas



via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040 773737-363586; Fax 040 7606590;
e-mail: congressi@quickline.it; http://www.quickline.it