

Una sepsi neonatale con acidosi persistente

CAROLINA DE CHIARA, MASSILIANO DE VIVO, ANTONELLA MAIORANO, LUCIANO DE SETA

UOC di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale San Paolo, Napoli

Un neonato settico, disidratato, in shock: tutto è più difficile che in qualunque altra età e condizione.

IL CASO

La storia che raccontiamo è quella di G., una neonata di 23 giorni, giunta al Pronto Soccorso dell'Ospedale per febbre e diarrea. Si trattava di una nata a termine AGA da cesareo elettivo (38 settimane) con peso alla nascita 2,800 kg, che aveva presentato nei primi giorni di vita un'iperbilirubinemia a quota prevalentemente indiretta (Bt 17 mg/dl in 3° giornata), trattata con fototerapia. La piccola era stata alimentata con formula sin dalla nascita per problemi materni. Tre giorni prima del ricovero aveva presentato numerose scariche di feci liquide, verdastre, associate a rigurgiti frequenti e, successivamente, a febbre (temperatura max 38,3 °C) e scadimento delle condizioni generali. In PS la piccola si presenta in condizioni molto compromesse: l'aspetto è sofferente, il colorito cutaneo pallido con sfumatura itterica. Sono presenti acrocianosi ed evidenti segni di disidratazione cutanea e mucosa, polipnea con addome globoso e meteorico. L'obiettività cardiopolmonare è nella norma. Sono presenti ipertono generalizzato e irritabilità. Il peso attuale è 2,750 kg.

Si decide il ricovero e d'urgenza vengono praticati i seguenti esami: GR 3.260.000, **GB 21.000 (N 59%; L 26%)**, Hb 12 g/dl, Ht 34, piastrine 231.000; equilibrio acido/base (EAB): pH 7,22; HCO₃ 8,7 mmol/l; Be -19; pCO₂ 21 mmHg); bilirubina totale

A NEONATAL SEPSIS WITH RECURRENT ACIDOSIS

(*Medico e Bambino* 2007;26:32-36)

Key words

Tubular acidosis, Sepsis, Renal lithiasis, Anion gap

Summary

The paper describes the diagnostic difficulties occurred in a case of tubular acidosis, which rapidly developed into an acute diarrhoea due to Rotavirus showing a concomitant sepsis by Staphylococcus, in a new-born child. The therapy, oriented towards the treatment of the sepsis and to the substitutive correction of the dehydration and of the acidosis (initially supposed to be secondary), resulted only temporarily effective. The unjustified presence of acidosis, the appearance of renal lithiasis and the evaluation of the anion gap rapidly re-oriented the diagnosis towards the base disorder: a tubular-pathology with bicarbonate loss (type 1 distal tubular acidosis).

12,18 mg/dl; diretta 0,17 mg/dl; **PCR 8 mg/dl** (vn < 1). Nella norma gli elettroliti sierici, l'esame urine, e gli indici di funzionalità renale ed epatica. Negativa la radiografia del torace.

A questo punto quale sarebbe stato il vostro comportamento? Vi sembrano sufficienti le indagini richieste per formulare un'ipotesi diagnostica, per impostare un'adeguata terapia? Oppure avreste praticato ulteriori accertamenti diagnostici e, se sì, quali?

Il nostro orientamento è per una patologia acuta infettiva, di una sepsi, responsabile del quadro clinico e delle alterazioni metaboliche e biomorali osservate (febbre, diarrea, calo ponderale, acidosi metabolica, leucocitosi neutrofila, indici di flogosi elevati). Si corregge l'acidosi con bicarbonato e si rei-

drata la bambina con infusione di glucosata al 5%, bilanciata con elettroliti. Inoltre, in considerazione dell'età della piccola, delle condizioni generali critiche e soprattutto della compromissione neurologica (irritabilità e ipertono), si pratica rachicentesi che evidenzia: liquor giallo citrino con normale glicorachia, marcato aumento della protei-norrachia, 225 mg% (vn 15-45), e delle cellule che risultano 122/mmc (vn 0-10/mmc), rappresentate nel 70% da polinucleati neutrofili. Una ecografia cerebrale mostra lieve dilatazione dei ventricoli laterali. L'urinocoltura, la coprocultura e l'ecografia addominale sono nella norma.

I dati emersi confermano la prima ipotesi diagnostica di una sepsi. Il riscontro di un esame liquorale suggestivo per una patologia infiammatoria a

Box 1 - CALCOLO E SIGNIFICATO PRATICO DEL GAP ANIONICO

Il calcolo del gap anionico (*anion gap*) è molto utile per l'orientamento diagnostico circa le cause dell'acidosi metabolica.

Un modo semplificato per il calcolo del gap anionico si avvale della seguente formula:

$$\text{Gap anionico} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] \text{ (valore normale: 12 mEq/l; range 8-16)}$$

I dosaggi del livello plasmatico del cloro sono necessari per determinare il gap anionico. La concentrazione del catione sierico più abbondante (il sodio) è maggiore della somma dei due anioni più abbondanti (il cloro e il bicarbonato).

Le acidosi metaboliche vengono suddivise in base al gap anionico a seconda che questo sia normale o aumentato.

Un valore di anion gap normale indica spesso una perdita di bicarbonato piuttosto che un aumento della produzione di acidi.

Un valore di anion gap aumentato in corso di acidosi metabolica significa la presenza di acidosi organica (per es. lattato) oppure di una insufficienza renale nella quale sia compromessa l'eliminazione di anioni organici (fosfati, solfati).

Acidosi metaboliche con gap anionico normale (acidosi ipercloremiche)

- Perdita gastroenterica di bicarbonato (diarrea, ureterosigmoidostomia, aspirazione o fistola del tenue o pancreas)
- Perdita renale di bicarbonato o inadeguata eliminazione renale di H^+ (acidosi tubulare renale, iperparatiroidismo, ipoadosteronismo)

Acidosi metaboliche con gap anionico aumentato (acidosi ipocloremiche)

- Aumentata produzione di acidi (chetoacidosi diabetica, alcolica, da digiuno; acidosi lattica; disturbi congeniti del metabolismo)
- Ingestione di sostanze tossiche (salicilati, metanolo, etilenglicole)
- Insufficienza renale (acuta o cronica)

livello meningeo spiegherebbe la sintomatologia neurologica. In attesa degli esami colturali del sangue e del liquor si avvia terapia antibiotica ev con ceftriaxone + netilmicina e fenobarbital.

Nelle ore successive le condizioni generali di G. appaiono stazionarie. La bambina è ancora sofferente, persiste la polipnea (F.R. 65/min). La piccola si alimenta, anche se con qualche difficoltà, con idrolisato di caseina. Un EAB praticato circa 6 ore dopo il ricovero mostra miglioramento dell'acidemia, **pH 7,31**, con persistenza del deficit di bicarbonato (**HCO_3^- 10,7 mmol/l**) e un **BE di -15,5**.

Due giorni dopo il ricovero il quadro clinico appare invariato, con feci acquose e verdastre. Gli esami di laboratorio mettono in evidenza riduzione dell'emoglobina (Hb 10 g/dl) e leucocitosi neutrofila (GB 35.000; N 70%). La PCR è di 8,12 mg% e gli elettroliti sono nella norma.

A tre giorni dal ricovero, il quadro clinico persiste abbastanza compromesso. L'EAB mostra un pH di 7.39

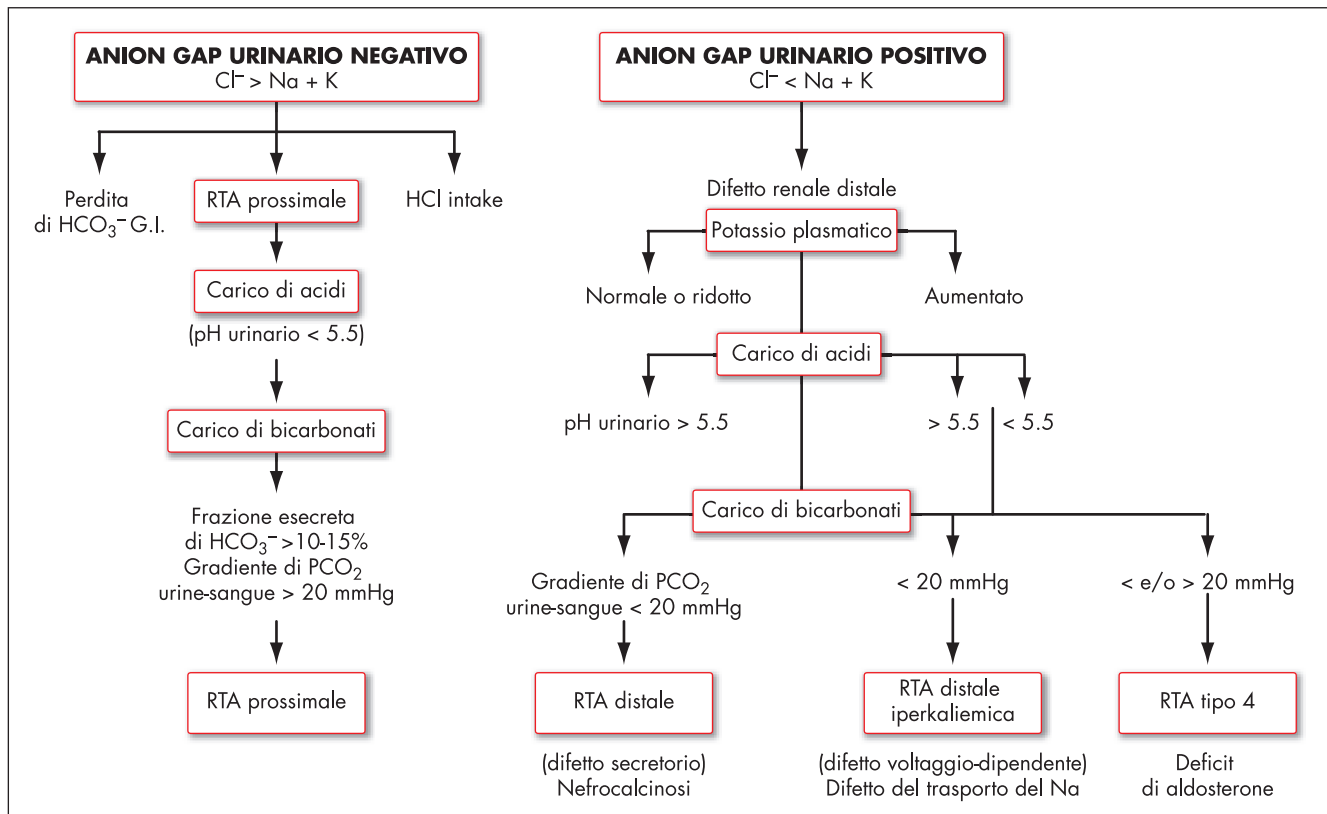


Figura 1. Calcolo del gap anionico urinario (da Soriano JR, 2002).

Percorsi clinici

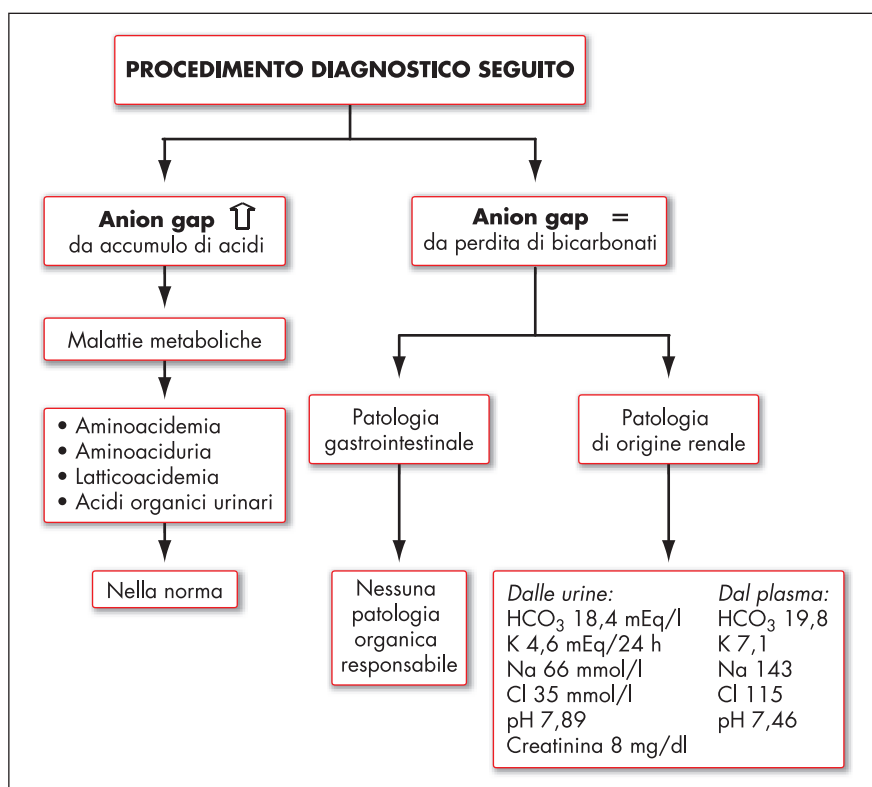


Figura 2

con HCO_3 13,6 mmol/l e un BE di -11,3 mmol/l. Gli elettroliti sierici evidenziano una riduzione della **potassiemia** (2,2 mEq/l). Si corregge l'acidosi con infusione di bicarbonato e si prosegue la terapia antibiotica.

Sulla base di quanto è emerso, concordate con l'impostazione diagnostica fin qui seguita? Avreste praticato altre indagini? Quali provvedimenti terapeutici avreste preso?

In quarta giornata si assiste a un lieve miglioramento del quadro generale: il colorito cutaneo è roseo, l'ipertonia è ridotta così come l'irritabilità. L'alvo è in via di normalizzazione e la febbre è completamente scomparsa. Al 6° giorno l'urinocoltura e la coltura del liquor risultano sterili, mentre l'esame delle feci mostra la presenza del Rotavirus e l'emocoltura dà luogo allo sviluppo di uno *Staphylococcus aureus*, per cui, sulla base dell'antibiogramma, si modifica la terapia antibiotica sostituendo la netilmicina con la teicoplanina.

Nei giorni successivi si assiste a un lento ma graduale miglioramento delle

condizioni generali con normalizzazione della leucocitosi neutrofila e della PCR. Persiste, tuttavia, un alvo irregolare, con un'alternanza di feci molto molli o semiliquide emesse 5-6 volte al giorno e una modesta ipotonia.

Il mancato riscontro dello sviluppo di flora batterica nel liquor ci lascia perplessi!

Dopo 14 giorni, si controllano coltura del sangue e del liquido cefalo-rachidiano, che risultano entrambe negative, così come l'urinocoltura e la coprocoltura.

A 20 giorni dal ricovero si sospende la terapia antibiotica ev e il programma infusivo; si riduce il fenobarbital. G. ha raggiunto il peso di 3,250 kg con un incremento ponderale di circa 600 g in 20 giorni.

Condividete le decisioni prese e le scelte terapeutiche fin qui adottate? Avreste pensato ad altre cause eziologiche?

Le cose, come spesso accade in medicina, sono più complesse di quanto non si pensi! Due giorni dopo la sospensione della terapia antibiotica la

piccola ripresenta febbre e diarrea con arresto ponderale, scadimento delle condizioni generali, ipotonia generalizzata; ricompare la polipnea. Gli indici di flogosi sono nella norma. Gli esami colturali risultano negativi. Un'ecografia cerebrale conferma la dilatazione dei ventricoli laterali e l'eco addome evidenzia, per la prima volta, una formazione litiasica nel gruppo caliceale medio del rene destro. Gli esami ematochimici, e gli elettroliti sono nella norma. L'EAB evidenzia sempre una acidosi metabolica: 7,29; HCO_3 17,3 mmol/l; BE -12 mmol/l; pCO_2 35 mmHg; pO_2 44,5 mmHg; es. urine: pH 7-7,5; peso specifico 1005. Viene corretta l'acidosi con infusione di bicarbonato.

Perché il nuovo peggioramento, pur in assenza di un quadro evidente di infezione? A questo punto, quali sono le vostre considerazioni? Quale sarebbe stato il vostro comportamento?

Rivalutando la storia clinica (disidratazione, calo ponderale, anoressia, ipotonia, sintomi gastrointestinali), gli esami di laboratorio (acidosi metabolica persistente nonostante la correzione con bicarbonato, ipopotassiemia) e quelli strumentali (nefrocalcolosi all'ecografia), si è pensato all'acidosi metabolica come causa della sintomatologia presentata dalla piccola e non come conseguente ad altra patologia. In altre parole si è ipotizzato che quello che consideravamo un sintomo potesse essere in realtà la malattia di base. Per questo, nei giorni successivi, è stato monitorato l'andamento giornaliero dell'EAB che ha messo in evidenza un'acidosi metabolica persistente.

Quindi è stato avviato l'iter per la diagnosi differenziale delle acidosi metaboliche valutando il **gap anionico plasmatico** (Box 1), risultato nella norma, e, per un'ulteriore conferma di un'acidosi metabolica non da accumulo di acidi organici, l'aminoacidemia, l'aminoaciduria, la latticoacidemia, gli acidi organici urinari e gli elettroliti urinari. Il valore normale del **gap anionico** e la negatività delle altre indagini ci hanno orientato verso un'acidosi metabolica da perdita di bicarbo-

Box 2. ACIDOSI TUBULARE RENALE

Nei bambini l'RTA distale o prossimale è spesso osservata come entità isolata ed è caratteristico un deficit di crescita verso la fine del primo anno di vita.

I bambini con RTA distale (tipo I) non trattati, oltre al deficit di accrescimento staturale, presentano sintomi aspecifici quali: polidipsia, poliuria, disturbi gastrointestinali, anoressia, vomito e irrequietezza, calcoli renali, nefrocalcinosi. L'ipotonemia muscolare può essere un segno predominante in pazienti con ipokaliemia.

La RTA distale è la forma più frequente nel neonato ed è secondaria all'incapacità congenita del tubulo distale di eliminare H^+ e quindi di abbassare il pH sotto 5,5; la ridotta secrezione di NH_4^+ è secondaria a questo difetto. In generale il riassorbimento di HCO_3^- è quantitativamente normale ma a causa dell'elevato pH urinario un certo grado di bicarbonaturia è obbligatoriamente presente. Il rene gioca un ruolo fondamentale nel mantenere l'equilibrio acido-base riassorbendo HCO_3^- nel tubulo prossimale e secernendo acido nelle urine. La ritenzione di H^+ viene tamponata dal tessuto osseo mediante mobilizzazione dallo stesso di calcio e fosfati che sono eliminati dal rene, con conseguente demineralizzazione, cui segue inevitabilmente un iperparatiroidismo secondario. Inoltre la perdita urinaria di bicarbonato favorisce l'escrezione del potassio e del sodio che a sua volta provoca la contrazione del compartimento extracellulare aggravando l'iperaldosteronismo secondario e la deplezione di potassio.

Spesso la capacità di abbassare il pH urinario è compromessa solo parzialmente, per cui con un carico di acidi normale l'acidosi può mancare: sono le forme frustrate o incomplete che spesso, inizialmente, sfuggono alla diagnosi e si evidenziano solo successivamente con ipercalciuria e/o nefrolitiasi. La persistenza di nefrocalcinosi può evolvere verso l'insufficienza renale. Ecco perché una diagnosi tempestiva e la corretta terapia possono normalizzare la crescita ed evitare il danno renale grave.

La tubulopatia renale distale può essere osservata sporadicamente o essere trasmessa con carattere autosomico dominante o recessivo. Il gene responsabile della malattia è localizzato sul cromosoma 17q21-q22.

Un importante numero di casi di tubulopatia renale distale sporadica o a trasmissione autosomica recessiva hanno sviluppato una sordità neurosensoriale anche dopo la seconda decade di vita.

Mutazioni del gene SLC4A1 umano (AE1/band 3) sono associate ad anemia sferocitica ereditaria e ad acidosi tubulare renale distale (dRTA). L'Anion exchanger (KAE1) è una proteina di membrana responsabile dello scambio cloro-bicarbonato. Essa è espressa in modo mutato nell'acidosi tubulare renale di tipo distale: di questa sono state identificate quattro sostituzioni aminoacidiche in AE1, tre delle quali interessano l'arginina-589: R589H, R589C, R589S.

nati. L'assenza di una patologia gastrointestinale cronica (tranne quella acuta legata all'iniziale gastroenterite da Rotavirus, ormai risolta) ha indirizzato la diagnosi verso una perdita renale di bicarbonati. Il calcolo del **gap anionico** urinario (Figura 1) risultato positivo ha consentito di porre diagnosi di Acidosi Tubulare Renale (RTA) distale (Box 2). Nella Figura 2 è schematizzato l'iter diagnostico seguito.

A questo punto si è corretta l'acidosi con bicarbonato per via endovenosa prima e, in seguito, per via orale. La diarrea è migliorata dopo 48 h, così come la sintomatologia neurologica. Per confermare la diagnosi si è proceduto al carico orale di $NaHCO_3$, monitorando il pH ematico e urinario.

L'indagine molecolare ha confermato la diagnosi di **acidosi tubulare**

renale distale di tipo 1. Attualmente G. è in buona salute e riesce, con piccole quantità di bicarbonato per os, a mantenere un normale equilibrio.

SPUNTI PER LA DISCUSSIONE

L'acidosi tubulare renale è certa. La sepsi da *Staphylococcus aureus* anche (positività dell'emocoltura); ma la meningite? Un'ipotesi, purtroppo non confermabile né escludibile, è che la probabile viremia da Rotavirus potesse essere la causa sia del reperto flogistico liquorale sia di una parte almeno dei sintomi neurologici (in parte giustificati dallo shock ipovolemico e dalla acidosi). Quest'ultima era evidentemente espressione congiunta della disidratazione da diarrea da Rotavirus e

della grave perdita di bicarbonati da tubulopatia.

Si poteva giungere prima alla diagnosi eziologica? Forse sì, ma dei se sono piene le fosse. Ogni diagnosi ha bisogno dei suoi tempi: la diarrea, massimamente in un neonato, spiegava in prima battuta l'acidosi, certo non ne poteva spiegare poi la persistenza. In particolare, forse qualche lettore ha già anticipato la diagnosi al quarto stop per la compresenza di urine alcaline e di acidosi. Ma forse non ci ha badato, come, certamente con un maggior peso di responsabilità, abbiamo fatto noi. Tutto sommato, però non ci sentiamo di rinnegare quasi niente del nostro comportamento, salvati comunque dal lieto fine.

Riconsiderando comunque il caso in maniera autocritica, ci siamo resi conto di aver sottovalutato inizialmente i dati fornitici dall'EAB e dall'esame delle urine e di non averli correlati correttamente a segni clinici importanti quali la polipnea persistente in assenza di patologia respiratoria, l'ipotonemia e la presenza di un alvo irregolare in assenza di franca patologia intestinale (infettiva o da malassorbimento). Tali dati, correttamente interpretati, ci avrebbero, forse, indirizzati verso una diagnosi più tempestiva.

COMMENTO

Da ultimo vorremmo fare alcune considerazioni:

- I bambini con forme isolate di RTA distale o prossimale presentano scarso accrescimento, difficoltà nell'alimentazione (che può arrivare all'anoressia), vomito, alvo irregolare (più spesso stipsi), disidratazione, poliuria e alterazioni del tono muscolare (ipotonemia). Tali alterazioni, peraltro, aspecifiche e comuni a molte malattie del lattante, sono inizialmente sfumate e spesso attribuite o attribuibili a patologie concomitanti.
- Solo successivamente, in genere intorno al primo anno di vita, esse assumono rilevanza clinica e vengono ascritte alla malattia di base che le ha provocate.

Percorsi clinici

- Anche nelle forme meno severe di RTA distale può comparire invece precocemente ipercalciuria che, se non riconosciuta e corretta, può evolvere verso la nefrocalcinosi e infine l'insufficienza renale (distruzione del parenchima renale).
- Nel caso descritto, pensiamo a quale sarebbe stato l'esordio, quando si sarebbe manifestata la malattia e quale sarebbe stato l'andamento cli-

nico della stessa se la piccola G. non avesse contratto, in periodo neonatale, l'infezione da rotavirus responsabile della diarrea e l'infezione da stafilococco responsabile della sepsi che hanno costretto i genitori della piccola al suo ricovero in ospedale.

- Pertanto, pur convinti che avremmo potuto forse diagnosticare un po' prima la RTA distale, ci chiediamo quale sarebbe stata la sua storia clinica e quando sarebbe stata posta la diagnosi se non fossero intervenute le malattie che l'hanno costretta al ricovero.

Indirizzo per corrispondenza:

Luciano de Seta
e-mail: ludeseta@tin.it

Bibliografia di riferimento

- Battle DC, Ghanekar H, Jain S, et al. Hereditary distal renal tubular acidosis. New understandings. *Annu Rev Med* 2001;52:471-84.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Edition 2004.
- Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, et al. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in red cell anion exchanger (BAND 3, AE1) gene. *J Clin Invest* 1997;100:1693-707.
- Caldas A, Broyewer M, Dechaux M. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* 1992;121:233-41.
- Karet FE. Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2178-84.
- Kittanakom S, Cardat E, Akkarapatumwong V, et al. Trafficking defects of a novel autosomal recessive distal renal tubular acidosis mutant (S773P) of the human kidney anion exchanger (KAE1). *J Biol Chem* 2004;24:279.
- Kurtzman NA. *Renal Tubular Acidosis Syndromes*. South Med J 2000;9:1042-5.
- Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ. *Manuale di Pediatria*-Terza edizione. Milano: Mc Graw-Hill, 2003.
- Ruf R, Rensing C, Guay-Woodford L, et al. Confirmation of the ATP6B1 gene as responsible for distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:105-9.
- Rungroj N, Devonald MA, Cuthbert AW, et al. A novel missens mutation in AE1 causing autosomal dominant distal renal tubular acidosis retains normal transport function but is mistargeted in polarised epithelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:13833-8.
- Soriano JR. Renal tubular acidosis: The clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2160-70.
- Sritippayawan S, Kirdpon S, Vasuvattakul S, et al. A de novo R589C mutation of anion exchanger 1 causing distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:644-8.
- Stoll C, Gentine A, Geisert J. Siblings with congenital renal tubular acidosis and nerve deafness. *Clin Gen* 1996;50:235-9.
- Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet* 2002;39(11):796-803.

MESSAGGI CHIAVE

□ Un'acidosi che persiste al di là della fase ipercacuta di malattia (con disidratazione e shock) deve far pensare a un errore congenito.

□ Una valutazione (non ci vuole niente) dell'anion gap plasmatico (differenza tra la sommatoria dei cationi $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ e quella degli anioni $\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-$) permette di orientare il medico dal primo, o almeno dal secondo, momento. Le ipotesi possibili sono che si tratti di un eccesso di acidi (acidosi organica), o una perdita di bicarbonato (acidosi renale tubulare).

□ Una valutazione dell'anion gap urinario permette poi di orientare sul tipo del difetto tubulare.

www.medicoebambino.com

COLLABORA CON NOI - COMMENTA GLI ARTICOLI!

Da oggi **Medico e Bambino** offre a tutti i suoi lettori la possibilità di commentare i propri articoli, collegandosi al sito della Rivista (www.medicoebambino.com). Il fine è quello di favorire l'instaurarsi di una proficua discussione dall'alto valore scientifico tra i lettori in primis, e tra i lettori e gli Autori stessi, collaboratori attivi di **Medico e Bambino**.

I commenti ricevuti saranno preventivamente vagliati da **Medico e Bambino** che ne valuterà la possibile pubblicazione, riservandosi un tempo massimo decisionale di 7 giorni lavorativi.

Tra i testi approvati, quelli che si distingueranno per originalità e valore scientifico potranno trovare spazio anche sulla Rivista cartacea.

Medico e Bambino ringrazia fin d'ora tutti coloro che abbracceranno questa opportunità e che contribuiranno ad approfondire importanti tematiche, rendendo il dibattito scientifico più proficuo e stimolante.