

CASI INDIMENTICABILI in Pediatria ambulatoriale

Due casi "sapienziali". Il primo assolutamente e doppiamente eccezionale, e nello stesso tempo istruttivo per la rarità della malattia (genetica) e per la problematicità della complicità tardiva; il secondo, una MICI, più lineare e "corrente", ma comunque di gestione sofferta e difficile.

A VOLTE... RITORNANO

G. Maggiore

Dipartimento di Pediatria, Università di Pisa
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Conosco M.G. da più di 25 anni, da quando mi era stata inviata a Pavia, nel 1981, a pochi mesi di vita, per un **ittero colestatico** insorto nel primo trimestre di vita. La peculiarità di questa colestasi, che presentava le caratteristiche di una colestasi intraepatica, era il fatto di essere caratterizzata da valori persistentemente normali di gammaglutamil-transpeptidasi (γ -GT). Nel bilancio diagnostico la biopsia epatica mostra una diffusa trasformazione gigantocellulare e una colestasi lobulare. L'evoluzione della storia clinica di M.G. è caratterizzata da un ritardo di crescita e da un prurito severo e progressivamente intrattabile. Nel frattempo il progredire delle conoscenze sulle cosiddette "colestasi genetiche" ci permette di fare la diagnosi di **malattia di Byler**, una malattia a prognosi molto severa, in quanto invariabilmente evolutiva verso una insufficienza epatica terminale. Nel frattempo, in Europa, si diffondeva il vento del trapianto di fegato, procedura però non immediatamente disponibile in Italia in quegli anni.

Le condizioni generali di M.G. e la sua qualità di vita si degradavano progressivamente e parallelamente cresceva la conoscenza su questi rari errori congeniti del trasporto biliare che venivano quindi rinominati *colestasi progressive familiari intraepatiche* o PFIC. M.G. viene quindi sottoposta a trapianto in Francia, a Kremlin-Bicêtre, nel dicembre 1990. La sua diagnosi definitiva è quella di PFIC di tipo 2, un errore congenito del trasporto dei sali biliari, e in particolare del loro principale trasportatore canalicolare denominato BSEP (*bile salt export pump*). La diagnosi sarà supportata dall'assenza di colorazione immunostochimica della proteina BSEP su tessuto epatico e dalla bassa concentrazione di acidi biliari ritrovati nella bile al momento del trapianto (0,1 mmol/l). La diagnosi sarà successivamente confermata dal riscontro di specifiche mutazioni del gene che codifica la BSEP e oggi denominato ABCB11, e in particolare da una delezione nell'esone 5 con produzione di una proteina tronca, associata a una mutazione missense eterozigote G982R nell'esone 23 e a una mutazione eterozigote nell'esone 13. M.G. beneficerà di una immunosoppressione con prednisone e ciclosporina; il suo decorso post-trapianto non sarà complicato da problemi di rilievo. Perderò progressivamente di vista M.G. a partire dal 2004, anche se riceverò nel 2005 una partecipazione delle sue nozze.

A maggio 2008, però, vengo interpellato da un collega e amico epatologo dell'adulto che mi informa che M.G. è in quel momento degente nel suo reparto a causa di una sintomatologia colestatica insorta nel corso di una seconda gravidanza. M.G. ha infatti avuto una prima gravidanza nel 2005, da cui è nato un figlio maschio di basso peso alla nascita, una IVG nel 2006 e una nuova gravidanza nel 2007. Quest'ultima gravidanza è stata complicata, a partire dal 6° mese, da prurito intenso e dalla comparsa di ittero con valori di bilirubina totale fino a fino a 29,5 mg/dl, con aumento delle aminotrasferasi (AST 15 x N, ALT 18 x N), ma con valori di γ -GT rigorosamente normali. La paziente è trattata senza successo con aci-

do ursodesossicolico (UDCA) e colestiramina fino al parto, avvenuto per taglio cesareo. Subito dopo il parto è stata effettuata una valutazione bioptica del fegato che ha mostrato l'assenza di qualsiasi segno di rigetto, e la presenza di una diffusa trasformazione gigantocellulare con colestasi lobulare. Inoltre, anche la neonata ha presentato un ittero colestatico a γ -GT normali che si è risolto completamente entro il 4° mese. M.G. tuttavia, nonostante la terapia con ciclosporina, UDCA e prednisone, continua a peggiorare il suo quadro colestatico, con valori di bilirubina totale che hanno raggiunto i 32,9 mg/dl.

Rivedo allora M.G., le cui condizioni sono scadenti; ha un ittero generalizzato, un prurito intenso, una diffusa lichenificazione agli arti, una melanonichia con distrofia ungueale alle mani e ai piedi e una epatomegalia nodulare e dura. Gli esami biochimici eseguiti mostrano una leucocitosi neutrofila (15.800/mm³, neutrofili 82%), una Hb di 12 g/dl con MCV 89,3 fl, reticolociti 121.000/mm³, un numero normale di piastrine (380.000/mm³). La bilirubina totale e diretta sono ulteriormente aumentate (42,89 e 23,07 mg/dl), le AST sono 5 x N, le ALT 5,8 x N e le γ -GT normali. Gli acidi biliari sierici sono marcatamente elevati (352 mmol/l) e l'attività di protrombina è normale (93%). Davanti a questo quadro di colestasi severa e criptogenica, propongo il caso a colleghi epatologi dell'adulto per una eventuale iscrizione in lista di ritrapianto.

Ma cosa è successo a M.G.? Qual è la natura di questa malattia colestatica cronica che è insorta 18 anni dopo il trapianto e che riproduce esattamente le caratteristiche della sua colestasi genetica che avrebbe dovuto essere definitivamente guarita dal trapianto di fegato? Ci sono casi simili in letteratura?

La risposta è negativa e il caso sembra senza soluzione. Però, durante una mia recente visita a Pittsburgh, discuto con Ben Schneider, che si è dedicato a questo tipo di colestasi genetiche, e apprendo che lui è a conoscenza di casi simili segnalati da un passaparola. L'ipotesi patogenetica che possa spiegare la recidiva di malattia colestatica è inquietante e risiederebbe in una reazione immune nei confronti della BSEP, verso la quale i portatori della mutazione, per un eccesso di degradazione intracellulare, non riuscirebbero normalmente a proporla al sistema immune e quindi a sviluppare tolleranza. Dopo il trapianto di fegato la proteina del donatore, esposta alla superficie canalicolare dell'epatocita, può essere invece oggetto del riconoscimento del proprio sistema immune, in seguito a un evento scatenante e sensibilizzante. A questo punto la BSEP del donatore diventerebbe oggetto di una risposta verosimilmente anticorpo-mediata che avrebbe come effetto una nuova malfunzione della BSEP.

Un tentativo di terapia con immunoglobuline endovena effettuato in M.G. ha prodotto una transitoria riduzione dei valori di bilirubina, ma per valori così elevati è difficile trarre conclusioni. Comunque, si sta cercando di raccogliere queste segnalazioni per ufficializzare l'esistenza di questa problematica assolutamente nuova nel campo dei trapianti.

In conclusione, quindi, il titolo "A volte... ritornano" si riferisce a malattie genetiche per definizione risolte dal trapianto di organo, ma che, almeno per quanto concerne certe manifestazioni cliniche, sembrano poter ritornare...

UNA RETTOCOLITE "DIFFICILE"

M. Mainetti¹, A. Indino¹, E. Ubaldini¹, G. Gaiba¹,
L. Pecorari¹, M. Cappella¹, C. Hosf²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, ²Clinica Pediatrica,
Università di Ferrara

M. è nato a termine da taglio cesareo per presentazione podalica. Peso alla nascita 3810 g. Allattamento al seno; divezzamento iniziato verso il 10° mese per rifiuto del bambino ad assumere alimenti non lattei. Crescita staturo-ponderale regolare fino ai 19 mesi. Dall'età di 17 mesi riferita comparsa di alvo con feci mucose, maleodoranti, talora con filamenti ematici rosso vivo e con evacuazioni giornaliere variabili (a volte 5-6/die, talora 1/die). A 20 mesi, dopo un episodio febbrile, progressivo rallentamento della curva ponderale.

Giunge presso il nostro PS pediatrico a 20 mesi per riscontro di anemia grave (Hb 5,6 g/dl). Peso 9420 g.

Durante la degenza vengono effettuati accertamenti ematocimici che hanno confermato la severa anemia sideropenica; hanno escluso alterazioni degli indici di flogosi e della coagulazione. Negativi sono risultati gli ASCA e gli ANCA. Negativa la ricerca di rotavirus, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium difficile*. Dato il quadro clinico ingravescente (comparsa di scariche liquide muco-ematiche), è stata eseguita una colonscopia con rilievo di proctosigmoidite attiva in assenza di franche lesioni emorragipare; tale quadro è corrisposto a livello istologico a colopatía infiammatoria cronica di tipo retocolite ulcerosa (RCU).

È stata avviata terapia per ev con metilprednisone (2 mg/kg/die) e ceftazidime, associati a mesalazina per os (55 mg/kg/die) e a clisteri di mesalazina e cortisone.

Dato il grave stato di anemia, è stata inoltre praticata trasfusione di emazie concentrate.

La sintomatologia intestinale ha rapidamente risposto al regime terapeutico, con miglioramento dell'alvo e delle condizioni generali; nel corso della degenza, però, il bambino ha presentato un'infezione intercorrente da rotavirus e adenovirus che ha rallentato il recupero definitivo delle condizioni generali. Si segnala inoltre positività delle IgA anti-gliadina (40 UI/ml, vn < 10) senza alterazione delle IgA anti-transglutaminasi; per tale motivo è stata praticata un'esofagogastroduodenoscopia, risultata macroscopicamente e istologicamente negativa.

Il bambino è stato dimesso dopo circa un mese di degenza in buone condizioni generali, in remissione clinica e in terapia con prednisone con dosaggio a scalare, mesalazina orale e topica.

Rivalutato presso l'ambulatorio di gastroenterologia pediatrica, M. ha presentato nelle settimane successive remissione clinica, ripresa dell'appetito e della crescita ponderale.

A circa un mese dalla dimissione, per la comparsa incostante di tracce ematiche e muco nelle feci (peraltro normoformate) ma senza altre problematiche cliniche, sono state prolungate la terapia topica giornaliera (con mesalazina e cortisonico) e

quella con cortisonico per via orale (prednisone 1 mg/kg/die). A due mesi dalla dimissione si è verificata una ripresa degli episodi di rettorragia (4-5 scariche di feci cremose con sangue rosso vivo e muco); pertanto è stata aumentata la dose di mesalazina orale (70 mg/kg/die) e si è intrapresa una terapia con metronidazolo e beclometasone dipropionato (5 mg/die) al posto del metilprednisone. A tale trattamento è seguita pronta risposta clinica con regolarizzazione dell'alvo.

Il mese successivo (ormai M. ha circa 2 anni) è stato possibile sospendere sia la terapia topica che sistemica senza ulteriori problematiche. Agli esami di controllo permangono normali gli indici di flogosi e i valori di emoglobina.

All'età di 25 mesi, dopo una infezione delle prime vie aeree, compare diarrea, durata circa 48 ore, e seguita da inappetenza persistente e da comparsa di sangue e muco nelle feci. In attesa del controllo clinico è stata quindi iniziata terapia con metronidazolo e probiotico (per due settimane).

Al controllo ambulatoriale (eseguito circa 10 giorni dopo) il bambino è in buone condizioni generali; gli accertamenti hanno documentato positività a rotavirus e adenovirus, lieve calo dell'emoglobina (Hb 11,9 g/dl) e dell'assetto marziale, indici di flogosi negativi.

In considerazione della persistente alterazione dell'alvo è stata quindi ripresa terapia topica con mesalazina e cortisonico, con graduale miglioramento dell'alvo con poco muco e solo tracce ematiche, nonché buona ripresa dell'appetito e della reattività generale.

Nei giorni successivi si è assistito a una quasi completa remissione clinica (qualche traccia ematica nelle feci); è stata iniziata terapia marziale integrativa per riscontro di sideropenia, sospesa dopo circa 48 ore per peggioramento delle feci (diarrea con maggiore componente ematica).

In considerazione dell'età di esordio precoce e del frequente tasso di ricaduta di malattia, al fine di valutare l'opportunità di intraprendere terapia immunosoppressiva o con farmaci biologici, si è deciso di richiedere una consulenza presso un Centro gastroenterologico di III livello, che ha confermato l'indicazione a iniziare terapia immunosoppressiva con azatioprina (non ancora in atto per mancato consenso dei genitori).

Perché è un caso indimenticabile? Essenzialmente per la sua gravità e per le decisioni che ci ha imposto. Il caso di M. ci ha colpiti sia per la precocità del quadro clinico (la RCU ha un esordio tipico in età adolescente-adulta; i casi in età pediatrica, specialmente nei lattanti e durante la prima infanzia, sono invece rari e in genere a prognosi più severa) sia per l'elevato numero di recidive presentate in un lasso di tempo relativamente breve.

Questi due elementi ci hanno posto di fronte a un dubbio terapeutico importante: iniziare un trattamento immunosoppressivo a lungo termine con farmaci non scervi di gravi effetti collaterali, oppure attendere successive ricadute con il rischio di compromettere, per lo stato di flogosi persistente, un normale accrescimento?