

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Gennaio 2002

numero 1

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Benedetta e Marco: una Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale da subito.

Chiara Trevisio, Stefano Martellosi, Gabriella Palla¹, A. Ventura

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; ¹Clinica Pediatrica, Pisa

CASO 1.

Benedetta è una di casa nel nostro reparto dove ha passato circa un terzo della propria vita a causa di una malattia di Crohn esordita nei primi mesi di vita, con localizzazioni multiple e gravi estese a tutto il tratto gastro intestinale (letteralmente!), dalla bocca all'ano, dipendente dalla terapia steroidea, che l'ha trasformata in una "piccolo Buddha peloso", di una simpatia e intelligenza irresistibili.

La sua storia inizia a nove mesi con la comparsa di diarrea muco ematica (interpretata inizialmente come espressione di colite allergica, data la presenza di coproleucociti in gran parte eosinofili) e in rapida successione di lesioni ulcerose erosive alla lingua e alle guance (con la formazione di fistole muco-cutanee) e di ascessi perianali.

Gli esami endoscopici "alto e basso" avevano dimostrato la presenza di intensa flogosi con ulcere lineari serpiginose, afte, aspetto della mucosa ad acciottolato che interessava il tratto gastroenterico in modo totale (esofago, stomaco, duodeno e colon) con istologia che dimostrava la presenza di granulomi non caseosi con cellule giganti (anche a livello della mucosa della lingua) e che permetteva, assieme alla clinica, di formalizzare la diagnosi di morbo di Crohn.

La storia di Benedetta è costellata di ricadute e di numerosi tentativi terapeutici con farmaci immunosoppressivi, senza che sia stato mai possibile in questi due anni e mezzo di storia sospendere completamente la terapia steroidea, che ha causato importanti effetti collaterali (arresto della crescita e osteopenia grave con microfratture).

Proviamo a riassumere quello che è stato fatto:

- Ciclosporina endovena (remissione fino che ha eseguito il farmaco a perfusione, impossibilità comunque di scendere con lo steroide sotto la dose di 1 mg/kg);
- Azatioprina (impossibilità di scendere con la dose di steroide anche dopo 3 mesi);
- Ciclosporina per os in mantenimento (idem come sopra);
- Talidomide (da sola o con anticorpo contro il recettore solubile del TNF-Embrel-: nessun effetto, anzi formazione di

fistola e colite con perforazione colica e peritonite saccata durante il trattamento);

- anticorpo monoclonale antiTNF (Remikade): sembrava andar bene, ma subito dopo la seconda dose c'è stata una ricaduta di colite emorragica, quando abbiamo tentato di scendere con il cortisone sotto 0.5mg/kg/die (prednisolone)
- Immunoablazione con Fludarabina e autotrapianto di cellule staminali pretrattate con steroidi e Vincristina (apparente successo per due-tre mesi, ma ugualmente ricaduta quando la dose di steroide scendeva sotto gli 0.5mg/kg/die).
- Ugualmente inefficaci sono stati la nutrizione enterale (e poi per gastrostomia perendoscopica) con dieta elementare.

Ma cosa vuol dire "ricaduta" nel caso di Benedetta. Provate a immaginare ulcere crateriformi che scavano la lingua in più punti, emorragie intestinali acute con shock, crisi di vomito e di subocclusione.

Intanto Benedetta si è ammalata sempre più di un'altra malattia: il cortisonismo, fino alle fratture spontanee (nonostante il trattamento con bifosfonati) e all'ipertensione. E dovevamo trovare qualche soluzione per cercare di sospendere il cortisone. E allora? Allora, visto che tuttosommato la malattia, pur non domata, sembrava concentrarsi al colon, abbiamo tentato la strada del chirurgo.

Negli ultimi mesi, dopo la colectomia e l'associazione di Talidomide, Metotrexate e anti-TNF per la prima volta lo steroide è stato portato a un dosaggio di 0,1 mg/kg.

Ora non vediamo Benedetta da quasi due mesi, i controlli vengono effettuati presso la Pediatria di secondo livello vicino a casa, ci si sente con la famiglia telefonicamente almeno una volta alla settimana e ad ogni telefonata la paura che Benedetta sia ricaduta è grande, ma basta sentire il tono della voce della madre per capire come vanno le cose, e da due mesi nella voce che sentiamo c'è meno angoscia e paura.

CASO 2.

La storia di Marco comincia alla fine del primo mese di vita con diarrea muco-ematica e stato di shock. Il laboratorio dimostrava la presenza di un'intensa eosinofilia con tappeto di eosinofili nel muco fecale, ipoprotidemia e ipogammaglobulinemia. Istologicamente era anche evidente un importante infiltrato eosinofilo a livello colico, con numerose cellule in degranulazione attiva.

Tale quadro veniva inizialmente interpretato come colite allergica, ma sia la dieta materna che la sostituzione del latte materno con una formula a base di aminoacidi non ottenevano alcun miglioramento clinico.

Veniva quindi avviata terapia con steroide che risultava efficace, maggiormente efficace in associazione con la nutrizione parenterale (necessaria anche per la severa malnutrizione

instauratasi). In tal modo si verificavano un incremento ponderale di circa 1 Kg e la riduzione ma mai normalizzazione delle scariche.

Tra il 4° e l'8° mese di vita, sempre in terapia steroidea, il bambino presentava due ricadute in seguito a tentativi di liberalizzazione della dieta (introduzione di crema di riso e liofilizzato di carne).

Giunge alla nostra attenzione a 8 mesi di vita.

Obiettivamente il bambino appare marcatamente distrofico, con ipotrofia muscolare, segni di disidratazione con cute e mucose aride.

Gli esami: ipoprotidemia (3.9 gr%), grave deficit di IgG (144 mg%), negativi gli indici di flogosi, nessuna alterazione di emogasanalisi ed elettroliti. Nella norma la coagulazione. Appena alterato il rapporto lattulosio/mannitolo (0.05) nelle urine dopo carico (v.n. < 0.03).

Si ritiene essenziale affrontare la malnutrizione e i deficit verosimilmente a questa associati.

Si esclude la presenza di un'immunodeficienza combinata (normalità delle linfociti e delle loro sottopopolazioni, normale proliferazione linfocitaria), e il deficit di IgG viene attribuito ad un'importante perdita intestinale.

L'ipoprotidemia (e ipogammaglobulinemia) viene corretta con una somministrazione in eccesso di albumina e gammaglobuline a dosaggio da immunosoppressione. Viene avviata terapia con Metrodinazolo ev e steroide per via parenterale (2 mg/Kg).

Si esegue una endoscopia digestiva. Il quadro descritto appare simile a quello tipico della Retto Colite Ulcerativa (RCU): mucosa colica subtotalmente erosa con fenomeni di fibrosi e fitto infiltrato linfomonocitario e focalmente eosinofilo del corion, alcuni eosinofili in fase di degenerazione attiva.

La diagnosi possibile quindi è quella di RCU neonatale.

In associazione allo steroide sono stati scelti due farmaci inibenti gli effetti della degranulazione degli eosinofili (Chetotifene e Disodicromoglicato). Le condizioni di Marco sono rapidamente migliorate (scomparsa delle scariche recupero ponderale), con la terapia sopra citata e con la Nutrizione Parenterale condotta in modo esclusivo per 10 giorni, seguita successivamente da nutrizione con formula elementare per os.

Dopo 3 mesi a seguito di una rivalutazione endoscopica che ulteriormente rafforzava l'ipotesi di RCU è stato aggiunto alla terapia steroidea, l'Asacol.

A distanza di sette mesi dalla diagnosi, dopo un periodo di relativo benessere in terapia con steroide ed Asacol in cui è stata anche allargata la varietà dietetica, il piccolo ha presentato una ricaduta di malattia caratterizzata da scariche con muco e sangue.

Falliti i tentativi terapeutici con gammaglobuline ad alte dosi e con Azatioprina, si è deciso di avviare una terapia immunosoppressiva con ciclosporina in infusione endovenosa continua accompagnata da nutrizione parenterale totale (NPT). Dopo circa tre giorni dall'avvio della terapia con Ciclospo-

rina le scariche si sono progressivamente ridotte, le condizioni del piccolo si sono mantenute buone anche passando alla ciclosporina per via orale. Bene (significativo miglioramento) la colonscopia ad un mese e sei mesi dall'inizio della ciclosporina

Nel Febbraio 2000 viene sospesa la NPT, dopo 4 mesi anche lo steroide; si mantiene solo la ciclosporina per os con dosaggi ematici che si sono via via abbassati (il piccolo cresceva e il dosaggio per os è stato mantenuto sempre uguale).

L'ultimo controllo è stato eseguito nel Novembre 2000: la crescita è normale, non vi sono segni laboratoristici di attività di malattia né di danno iatrogeno, la rettosigmoidoscopia non ha evidenziato lesioni floride della mucosa, le anastomosi sono evidenti, il tono del viscere conservato, a livello del colon ascendente è presente ancora un aspetto di iperemia zonale, senza lesioni ulcero-erosive.

La ciclosporina è stata sospesa completamente; in questi due mesi le cose vanno bene.

IL CONTRIBUTO.

La malattia infiammatoria cronica intestinale ad esordio nel primo anno di vita può avere caratteristiche che si avvicinano o alla colite ulcerosa (localizzazione al colon, mucosa sanguinante con ulcere ed erosioni diffuse, vedi caso di Marco) o al Morbo di Crohn (estensione della malattia oltre il colon, frequente presenza di afte e fistole a livello buccale e perianale). Questa differenziazione dei casi di MICI ad esordio precoce è peraltro a volte difficile: in entrambi i casi lo stato generale è molto compromesso, può essere presente anemia, cachessia grave e quadro pseudosettico e, più in generale, si tratta di condizioni molto gravi accumulabili nella diagnosi di enterocolite emorragica intrattabile nel lattante (1).

Le forme "neonatali" sono sempre molto gravi e con una mortalità elevata.

Per la patogenesi di queste forme (mai viste in passato e sempre più descritte da qualche tempo) potremmo pensare a eventi ambientali, o a una patogenesi particolare del tipo malattia da trapianto contro ospite determinata dalla presenza di un chimersimo (persistenza di linfociti di derivazione materna): è una ipotesi con la quale si tenta oggi di spiegare alcune malattie autoimmuni ad esordio precoce (come la sclerodermia e la dermatomiosite) che riproducono, in effetti, aspetti clinici assolutamente sovrapponibili alla malattia da trapianto contro ospite cronica che si vede nei trapiantati di midollo osseo (2,3). Ma è solo una ipotesi.

La malattia di Benedetta si è dimostrata particolarmente grave sia per l'estensione totale che per la grave corticodipendenza.

La storia di Marco appare meno drammatica (seppur molto pesante).

In entrambi i casi tutto è iniziato con qualcosa che sembrava proprio una "semplice" colite allergica (e certamente il pediatra è ora molto più smaliziato nell'accettare questa diagnosi senza pensare a qualcosa di peggio, anche nel bambino piccolo, quando la storia si fa appena appena più lunga del

dovuto e manca una risposta clinica alla dieta di esclusione, alla dieta elementare o alla terapia steroidea).

La terapia in queste forme deve prevedere sempre l'associazione di più immunosoppressori. In questi casi non si trovano protocolli e la terapia deve essere decisa e sulla base della letteratura e della ragionevolezza.

Bibliografia

1 Intractable ulcerating enterocolitis of infancy Sanderson IR, Risdon RA, Walker-Smith JA.

Arch Dis Child 1991 Mar;66(3):295-9

2 Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies Artlett, Carol M; Ramos, Ron; Jimenez, Sergio A; Patterson, Kathleen; Miller, Frederick W; et. al. pp. 2155-2156

3 Chimerism in children with juvenile dermatomyositis Reedred, Ann M; Harwood, Aaron; Picornell, Yoana J; Kredich, Deborah W pp. 2156-2157