

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Colestasi neonatale: la grande simulatrice

Maria Tufano¹, Francesco Cirillo¹, Giusy Ranucci¹,
Raffaella Vecchione², Aurelio Sonzogni³, Daniele Alberti⁴,
Raffaele Iorio¹

¹Dipartimento di Pediatria Università degli studi di Napoli
Federico II

²Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali Università
degli studi di Napoli Federico II

³Dipartimento di Anatomia Patologica AO Ospedali Riuniti di
Bergamo

⁴Chirurgia Pediatrica AO Ospedali Riuniti di Bergamo

Neonatal cholestasis: a great pantomime

Abstract

Early detection and accurate diagnosis of cholestatic jaundice are important for successful treatment and favorable prognosis but the rapid and effective recognition of the causes of cholestasis in infants is still challenging also for pediatric gastroenterologist. Here is reported the case of a female infant with cholestatic jaundice who showed during the observation features suggestive of many diseases such as Alagille syndrome, cystic fibrosis, neonatal hemochromatosis, α -1-anti-trypsin deficiency (A1-ATD) and biliary atresia. A definite diagnosis was not obtained with a first liver biopsy performed at the age of 58 days which revealed severe lobular hepatitis and signs of cholangitis. An intraoperative cholangiography, performed to exclude biliary atresia, showed signs of sclerosing cholangitis. A second liver biopsy supported diagnosis of sclerosing cholangitis, but also showed signs of A1-ATD. The analysis of phenotype/genotype of A1-ATD excluded this diagnosis. At the end of a challenging diagnostic process, at the age of 75 days, the final diagnosis was of neonatal sclerosing cholangitis, but many doubts persisted. This case confirms that neonatal cholestasis remains a very challenging matter.

Indirizzo per corrispondenza: riorio@unina.it

Key words

Neonatal cholestasis, jaundice, sclerosing cholangitis, cholangiography

SUMMARY

INTRODUZIONE

Le cause di colestasi neonatale sono molteplici e includono sia forme mediche che chirurgiche¹. A fronte di questa ampia gamma, i quadri clinici, laboratoristici, ecografici ed istologici sono spesso stereotipati. È fondamentale diagnosticare precocemente le forme di colestasi per cui è disponibile una terapia medica risolutiva e indirizzare precocemente al chirurgo per la opportuna correzione le forme extraepatiche, in primis l'atresia delle vie biliari (AVB), che è la principale indicazione all'epatotraspianto in età pediatrica. La prognosi di quest'ultima è migliore se l'intervento è effettuato prima dei 60 giorni di vita². Presentiamo un caso insolito e insidioso di colestasi a esordio neonatale.

CASO CLINICO

F. è stata inviata alla nostra osservazione all'età di 39 giorni per colestasi neonatale da sospetta sindrome di Alagille. Tale sospetto era stato formulato in base alla presenza di cardiopatia congenita (difetto interatriale, pervietà del dotto arterioso e lieve insufficienza tricuspidale) e dimorfismi facciali (fronte sporgente, naso insellato, orecchie a basso impianto). F. era nata a 36 settimane di gestazione da taglio cesareo d'elezione per inerzia uterina; peso alla nascita 3000 g, APGAR 8 a 1', 9 a 5'. A 48 ore di vita veniva trasferita presso il reparto di patologia neonatale per comparsa di vomito biliare e mancata emissione di meconio. Tale emissione si era verificata poi spontaneamente dopo qualche ora dal ricovero. Per la comparsa di iperbilirubinemia diretta (3,56 mg/dl), veniva sottoposta a terapia con acido ursodesossicolico (UDCA) (30 mg/kg/die).

Alla nostra prima osservazione, le condizioni cliniche generali e la crescita staturo-ponderale erano discrete, il colorito era itterico, l'idratazione buona, l'attività cardio-respiratoria valida; il margine epatico palpabile a ~ 3 cm di consistenza aumentata ma non dura, milza parenchimatosa palpabile a 3 cm; riflessi arcaici normoevocabili, fontanella anteriore normotesa. Era, inoltre, evidenziata spiccata e persistente acolia fecale con ipercromia delle urine; tale reperto, che è fortemente suggestivo di AVB, non era stato sufficientemente valorizzato nel corso delle precedenti osservazioni.

Gli esami di laboratorio mostravano ipertransaminasemia (AST 562 U/l, ALT 202 U/l), aumento moderato della gamma-glutamilttransferasi (GGT 241 U/l), iperbilirubinemia diretta (4,9 mg/dl) con albumina, INR e immunoglobuline sieriche nella norma. L'emocromo mostrava normalità dell'emoglobina con reticolocitosi, piastrinosi, linfocitosi, ipereosinofilia. Era inoltre presente ipersideremia e spiccata iperferritinemia.

L'ecografia effettuata in più occasioni mostrava un fegato di normali dimensioni, a margini regolari con ecostruttura omogenea, senza evidenza di lesioni focali con colecisti in sede

a pareti regolari e visualizzazione della via biliare principale all'eco-color-doppler.

Né la visualizzazione della colecisti né quella della via biliare principale permettevano di escludere la presenza di AVB, perché nel 20% delle AVB la colecisti è visualizzabile e per la scarsa affidabilità del reperto di normalità del coledoco in età neonatale³.

L'associazione di colestasi e ritardata emissione di meconio ci inducevano a sospettare una fibrosi cistica (FC), mentre la diagnosi di sindrome di Alagille ci sembrava improbabile sia per l'assenza della facies tipica sia per l'assenza delle alterazioni cardiache più comunemente osservate in tale sindrome. Tra l'altro si assisteva nel corso dei giorni a risoluzione del difetto interatriale e della pervietà del dotto. Due test del sudore risultavano positivi, ma erano effettuati su ridotte quantità di sudore. Venivano, pertanto, effettuati altri due test su quantità congrue di sudore con esito negativo. Anche l'analisi molecolare non evidenziava mutazioni note associate alla fibrosi cistica.

Nel corso dell'osservazione erano escluse le seguenti cause di colestasi neonatale sulla base di dati clinici e laboratoristici: infezioni neonatali (gruppo TORCH, *Listeria*, virus epatotrofici maggiori), galattosemia, fruttosemia, tirosinemia, aminoacidopatie, endocrinopatie, PFIC 1 e 2, cromosomopatie. I livelli sierici di α -1-antitripsina erano nella norma. L'iperferitinemia poteva essere spia di emocromatosi neonatale, ma la persistente normalità della funzione epatica rendeva tale ipotesi improbabile.

Per quanto concerne l'ipotesi di un'AVB, con cui erano compatibili la persistente acolia fecale e la buona crescita, l'assenza di durezza del fegato e la prevalenza degli indici di citolisi su quelli di colestasi non supportavano tale ipotesi.

Per una migliore definizione diagnostica veniva praticata biopsia epatica percutanea che evidenziava un pattern colangitico (fibrosi portale, infiltrati misti, epitelio duttale infiltrato da granulociti, modesta neoduttulazione) associato ad importanti segni di epatite lobulare (numerosi corpi apoptotici ed esiti di citolisi). Non erano presenti invece gigantomitociti, accumuli di ferro, segni di patologia mitocondriale. L'immunohistochimica era negativa per l'istiocitosi a cellule di Langerhans. Sebbene la biopsia non fosse altamente suggestiva di AVB, il pattern colangitico e la spiccata acolia fecale imponevano l'esecuzione di una laparotomia con colangiografia intraoperatoria, anche perché la lattante aveva quasi raggiunto i 60 giorni di vita. Il reperto colangiografico permetteva di escludere un'AVB e mostrava un quadro suggestivo di colangite sclerosante. Tale entità era, in effetti, anche supportata dal quadro istologico epatico. Per l'associazione tra colangite sclerosante e immunodeficienze venivano praticati studio delle sottopopolazioni linfocitarie, test di proliferazione ai mitogeni e dosaggio delle immunoglobuline sieriche, risultati nella norma. Per la persistenza di leucocitosi, associata peraltro a valori normali di eritrociti e piastrine, veniva effettuato ago aspirato midollare risultato nella norma. Una seconda biopsia epatica praticata in concomitanza con la laparotomia confermava il precedente quadro e inoltre evidenziava accumulo intraepatocitario di α -1-antitripsina. Questo accumulo non era stato identificato durante il primo esame

istologico per problemi tecnici. Al fine di escludere un deficit α -1-antitripsina veniva effettuata la determinazione del fenotipo/genotipo risultata negativa. Nel successivo mese di follow-up si assisteva a ingravescenza dell'ipertransaminasemia, a persistenza dell'iperbilirubinemia diretta con progressiva normalizzazione della GGT e persistente normalità della protidosintesi epatica.

La diagnosi finale era quella di colangite sclerosante a esordio neonatale⁴. Quest'ultima non spiega, comunque, diversi aspetti della paziente quali: netta prevalenza degli indici di necrosi su quelli di colestasi, completa normalizzazione della GGT, severa epatite lobulare all'istologia, persistente leucocitosi e reticolocitosi.

CONCLUSIONI

Partendo da questa lattante colestatica che ha mimato, nel corso di una breve osservazione, diverse entità sia di tipo medico (S. di Alagille, fibrosi cistica, deficit di α 1antitripsina, emocromatosi neonatale) che chirurgico (AVB) e che alla fine ha ricevuto una diagnosi "poco soddisfacente" di colangite sclerosante, si ha una ulteriore conferma delle notevoli insidie diagnostiche che la colestasi neonatale può offrire, anche quando gestita in ambiente specialistico. In questo contesto è opportuno ribadire che procedure diagnostiche quali ecografia e biopsia epatica, raccomandate dal NASPGHAN con livello di evidenza di tipo A (1), non sempre sono conclusive ai fini diagnostici e che l'orientamento diagnostico si deve basare sull'integrazione di molteplici parametri clinici, laboratoristici e strumentali.

Bibliografia

1. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.
2. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, et al. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:430-3.
3. Terry MH, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology* 2007;244:845-51.
4. Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;1:49-56.