

CASI CLINICI DELLA LETTERATURA

Un bambino di 3 anni con fibrosi cistica e ostruzione intestinale

Giorgio Bartolozzi

LA STORIA CLINICA

Il paziente è un bambino di 3 anni, affetto da fibrosi cistica, scarsa crescita e sintomi ricorrenti di ostruzione intestinale.

Già all'esame prenatale routinario con ECO venne messa in evidenza un'ostruzione intestinale. Il bambino era nato alla 36° settimana di gestazione con un peso alla nascita di 2.490 grammi. Sia l'esame obiettivo che la radiografia dell'addome, eseguita poco dopo la nascita, documentarono l'esistenza di un'ostruzione intestinale prossimale. Un clisma opaco mise in evidenza un "microcolon" di lume ristretto, che venne attribuito alla mancata distensione durante la vita fetale. Alla laparotomia, eseguita al primo giorno di vita, vennero resecate aree atresiche sia a livello del digiuno che dell'ileo: complessivamente venne resecata una minima parte d'intestino, con successiva anastomosi; venne risparmiata la valvola ileo-cecale.

Dopo l'intervento il paziente venne nutrito con alimentazione parenterale per molte settimane, mentre la nutrizione enterale veniva man mano introdotta. Il neonato emise meconio, che sembrava stucco, seguito da feci acoliche. Egli presentò ittero con iperbilirubinemia diretta, la cui presenza venne attribuita alla "sindrome di bile spessa" dopo che uno studio ECO dell'addome e in particolare del fegato e della milza aveva dimostrato una cistifella contratta senza dilatazione del dotto biliare. Sia la somministrazione di fenobarbital che di acido ursodesossicolico aumentò il flusso biliare, mentre l'iperbilirubinemia gradualmente si ridusse e le feci incominciarono a colorarsi.

La diagnosi di Fibrosi Cistica (FC) venne posta durante l'ospedalizzazione; essa si basò su due esami degli elettroliti nel sudore positivi (rispettivamente di 109 e 117 mEq/L di Cl, contro valori normali inferiori a 50). Il tripsinogeno immunoreattivo del siero risultò superiore di 3 volte i valori normali. Nonostante la ricerca con un "panel" di 70 alleli, l'analisi del DNA non riuscì a identificare una mutazione comune. A questo punto venne iniziato un trattamento con estratti pancreatici (Pancrease 18.868 unità di lipasi/kg al giorno).

Nei tre anni successivi si verificarono numerose e prolungate ospedalizzazioni sia per ragioni respiratorie che per ragioni nutrizionali/gastrointestinali, inclusi tre episodi di infezioni da virus respiratorio sinciziale. All'età di 18 mesi venne dimostrata un'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, confermata dalla coltura del liquido di lavaggio endobronchiale.

Nell'intervallo fra le ricadute polmonari, il bambino aveva una tosse cronica, che venne trattata con antibiotici per bocca e con steroidi per via sistemica.

Dopo l'età di tre anni, egli emetteva feci persistentemente liquide: ebbe difficoltà ad aumentare di peso. Il paziente venne seguito con attenzione e vennero eseguite molte modificazioni del suo regime dietetico e del supplemento di enzimi pancreatici. La presenza di reflusso gastro-esofageo, diagnosticato clinicamente e sulla base della prova del pH, sembrò contribuire alla sua mancata crescita e ai persistenti sintomi respiratori. L'aggiunta alla terapia di bloccanti dei recettori H2 venne attuata per trattare il reflusso e per ottimizzare la funzione pancreatica. Fra i 2 e i 36 mesi di vita, il paziente ricevette una combinazione di preparazioni di enzimi pancreatici, fra i quali l'Ultralasi MT12 o MT24, Violasi e Cotazime, alla dose giornaliera di 7.500-32.000 Unità lipasi/kg/die. Scarsa crescita e imponente reflusso gastro-esofageo, insensibile al trattamento medico, infine portarono il bambino al tavolo operatorio per eseguire una fonduplicazione gastrica e l'inserzione di un tubino gastrostomico.

All'età di 11 mesi il bambino presentò un quadro di ostruzione acuta che portò alla creazione di un'ileostomia. Un clisma opaco a questo punto mise in evidenza un'ostruzione della valvola ileo-cecale, un restringimento generalizzato del lume del colon, a esclusione del retto. Un nuovo clisma opaco a 21 mesi di età mostrò una valvola ileo-cecale pervia e la persistenza di un forte restringimento del lume del colon con una mucosa eccessivamente liscia. Venne esaminata a questo punto l'ipotesi di una colonopatia fibrosante, ma non fu possibile distinguere radiologicamente fra una complicanza dell'FC e modificazioni associate a un restringimento primitivo del colon. Poiché l'ostruzione della valvola ileo-cecale sembrava risolta, venne fatto un tentativo di togliere l'ileostomia. Sfortunatamente l'ostruzione si ripresentò e, dopo molte settimane di trattamento medico, venne ricostituita un'ileostomia.

Nell'anno successivo il paziente presentò ancora insufficienza a crescere e grandi volumi di feci nonostante modificazioni nella sua dieta, che era rappresentata da un'alimentazione a goccia continua attraverso una gastrostomia, insieme a un aumento nella somministrazione degli enzimi pancreatici. A 36 mesi di età, il paziente venne trasferito a un ospedale regionale per eseguire un consulto chirurgico, al fine di stabilire la necessità di un nuovo intervento intestinale per una nuova anastomosi. Un nuovo clisma opaco mise in evidenza un colon molto ristretto, inestensibile per quasi tutta la sua lunghezza. Il retto continuava ad avere una lunghezza e un diametro normali. Il colon aveva un lungo segmento persistentemente stenotico, che difficilmente poteva assolvere alla funzione di assorbimento. All'intervento risultò che il tenue era ispessito e dilatato oltre a essere circondato da numerose aderenze di notevole spessore. Il colon era filiforme con un accumulo di feci a livello della valvola ileocecale. Venne eseguita

una colectomia con un'anastomosi ileo-rettale. La guarigione post-operatoria del paziente avvenne normalmente.

LA DISCUSSIONE CLINICA

Questo bambino ha sofferto di una complessa sequenza di quadri gastro-intestinali, prevalentemente di tipo ostruttivo-stenotico. La discussione si focalizza essenzialmente sugli episodi ricorrenti di ostruzione intestinale, che causarono i molti interventi chirurgici e che hanno portato infine alla colectomia.

Quali sono i quadri intestinali, presenti inizialmente e lungo il decorso della fibrosi cistica ?

Nel periodo neonatale questo bambino ha sofferto di una completa ostruzione del lume intestinale del tenue: circa il 15% dei neonati con FC presenta ileo da meconio, come conseguenza delle alterazioni della permeabilità del cloro sulla mucosa intestinale e della secrezione mucosa della parete. La diagnosi differenziale comprende altre forme di ostruzione intestinale del neonato, come la sindrome da tappo di meconio, le atresie e le stenosi intestinali, la malattia di Hirschprung e la malrotazione con volvolo.

I sintomi dell'ostruzione sono soprattutto due:

- a) il vomito, che può essere biliare e
- b) la distensione addominale, con le anse intestinali palpabili al 1°-2° giorno di vita

Nell'**ileo da meconio** la radiografia dell'addome in bianco mostra le anse del tenue distese con livelli idro-aerei; talvolta si nota un aspetto granulare, determinato dalle bolle di aria intrappolate nel meconio. Il clisma opaco mostra un colon ristretto, non dilatabile (microcolon) in seno al quale è spesso possibile localizzare l'ostruzione. L'uso di sostanze iperosmotiche può a volte aver ragione dell'ostruzione, richiamando acqua nel lume intestinale e quindi idratando il meconio. I pazienti che non risolvono in modo stabile richiedono l'intervento. Spesso l'ostruzione dell'ileo da meconio è complicata da atresia intestinale, da volvolo o da perforazione con conseguente peritonite da meconio, visibile successivamente grazie alla presenza di piccole calcificazioni diffuse su tutta l'area del peritoneo. Una volta l'ileo da meconio si accompagna a una grave prognosi a distanza; ma di recente le statistiche dimostrano che è possibile avere una sopravvivenza a lungo termine che è simile a quella degli altri soggetti con FC. Questo miglioramento è dovuto probabilmente all'uso dell'alimentazione parenterale e alla più intensa alimentazione enterale.

Ma nel caso osservato, dopo un iniziale intervento per ileo da meconio, si assiste ancora a ricorrenti episodi di ostruzione intestinale, accompagnati a una ridotta crescita, nonostante un adeguato apporto calorico.

In corso di FC nell'85-95% dei pazienti è presente un malassorbimento, come conseguenza dell'insufficiente funzione del pancreas esocrino. Lo scarso accrescimento si associa nei pazienti con FC ad alterazioni della funzione polmonare e a una ridotta sopravvivenza. Fortunatamente l'insufficienza pancreatica può essere trattata con la somministrazione degli

enzimi pancreatici, contenenti lipasi, proteasi e amilasi. Sono in commercio numerose preparazioni, diverse l'una dall'altra come dosi e come rapporto fra i vari componenti. Le dosi sono calcolate in unità di lipasi per chilo di peso corporeo, per pasto: esse sono proporzionali al grado di malassorbimento. In generale quando il bambino continua ad avere difficoltà ad aumentare in peso, vengono aggiunti alla dieta supplementi calorici: se persiste il malassorbimento, viene praticato un cambiamento nel regime degli enzimi pancreatici, vengono aggiunti antiacidi per migliorare la funzione degli enzimi o si passa a una dieta semi-elementare o elementare. Vengono per questa posizionate tubi attraverso il naso o una gastrostomia per aumentare la somministrazione di calorie, quando il paziente sia riluttante ad aumentare gli introiti per bocca.

I pazienti con FC e insufficienza pancreatica presentano spesso feci voluminose, composte da cibi incompletamente digeriti, che possono portare a dolore addominale, costipazione e stipsi intrattabile (obstipazione). Questo quadro, frequente nei giovani adulti e conosciuto come **sindrome da ostruzione dell'intestino distale (DIOS)** (una volta chiamato equivalente dell'ileo da meconio), si presenta come un'ostruzione parziale o totale dell'intestino, presente in circa il 15% dei pazienti con FC. La diagnosi si basa sui dati anamnestici e obiettivi, sulle radiografie dell'addome e sul clisma di contrasto. Questa sindrome va distinta da altre cause di dolore addominale nel fibrocistico, associate con ostruzione, come l'invaginazione, l'appendicite o le aderenze successive a un precedente intervento. Il trattamento di scelta della DIOS è la somministrazione per bocca o per tubino naso-gastrico di una soluzione bilanciata di elettroliti e polietilen-glicol (come Colyte o GoLyte, disponibili in USA) finché le radiografie non abbiano dimostrato la risoluzione dell'ostruzione. Se questi interventi falliscono può essere usato un clisma iperosmotico, come nell'ileo da meconio del neonato, per determinare un richiamo di acqua nel lume del colon.

Esiste infine una condizione, di recente identificata, legata all'uso nei bambini con FC di dosi molto alte di enzimi pancreatici. Di questi casi ne sono stati riportati in letteratura diverse decine. La maggior parte di questi pazienti si presenta con i sintomi classici di un'ostruzione intestinale (dolore addominale, vomito e costipazione), ma alcuni pazienti possono avere i sintomi di una colite con diarrea ematica ricca di muco e anoressia. Alle radiografie o all'ECO la parete del colon appare ispessita. Al clisma il lume del colon appare ristretto con o senza alterazioni della mucosa. La colonscopia e le biopsie confermano la diagnosi. Si parla in questi casi di **colonpatia fibrosante**.

Il microcolon congenito associato ad atresia intestinale congenita si distingue dalla colonpatia fibrosante per la mancanza della fibrosi sottomucosa e per la capacità del diametro ristretto della parete del colon di tornare al normale quando l'ostruzione venga controllata.

Il bambino, oggetto di questa trattazione, ha invece la persistenza di un colon di lume ristretto nonostante i ripetuti tentativi. Questa situazione in un bambino con storia di un'elevata somministrazione di enzimi pancreatici rende possibile la diagnosi di colonpatia fibrosante.

LA DISCUSSIONE ANATOMO-PATOLOGICA

All'ultimo intervento sono stati asportati: 2 cm dell'ileo distale e l'intero colon, escluso il retto. Il colon era lungo 20 cm, appariva duro e uniformemente ristretto. La sua parete era molto ispessita in alcune aree, come conseguenza di un aumento esteso della sottomucosa, costituita da una mescolanza di tessuto fibroso, di muscolo liscio e di grasso. Mancava o era ridotta al minimo la muscolaris mucosa. I gangli iperplastici erano distribuiti nella sottomucosa (oltre 7 neuroni per ganglio), mentre rari gangli ectopici erano presenti nella lamina propria. Erano visibili cripte dilatate con muco ispessito, mentre la mucosa non appariva sofferente. Non vi erano segni evidenti d'infiammazione. La diagnosi dell'anatomo-patologo è stata di microcolon con colonpatia fibrosante.

In generale in questa complicazione dell'FC, le lesioni sono localizzate principalmente al cieco e al colon ascendente. Sebbene alcuni aspetti possano far pensare alla malattia di Crohn, esistono profonde differenze soprattutto per quanto riguarda la modesta infiammazione, le minime modificazioni della mucosa e l'assenza di granulomi.

Le alte dosi di enzimi pancreatici alle quali sono stati sottoposti i bambini con colonpatia fibrosante fanno pensare a un loro coinvolgimento. Dagli studi in proposito si ricava un profilo di questi bambini:

- hanno un'età fra 2 e 13 anni
- hanno una storia neonatale di ileo da meconio
- hanno assunto una dose di enzimi pancreatici almeno 3 volte superiore a quella che comunemente assumono i pazienti con FC

I pazienti con colonpatia fibrosante hanno assunto infatti nella maggior parte dei casi, per oltre un anno, prima della comparsa dei sintomi, formulazioni ad alto contenuto di enzimi pancreatici (24.000-36.000 unità di lipasi per capsula), quali si ritrovavano prima dell'identificazione della complicazione. Poco dopo il riconoscimento della sindrome gran parte delle Aziende hanno sospeso la preparazione di capsule contenenti oltre 20.000 unità di lipasi per capsula.

Il fabbisogno di estratti pancreatici, pur variando da un paziente all'altro, è condizionato dalla quantità di lipidi introdotta con la dieta; in media sono necessarie 1.000 U di lipasi/kg/pasto al di sotto dei 4 anni e 500 U/kg/pasto nelle età successive, in rapporto alla minor quantità di grassi che vengono ingeriti con la dieta con l'aumentare dell'età. L'escrezione dei grassi nelle feci è il mezzo migliore per valutare l'efficacia della terapia sostitutiva. Fino al 1993 gli estratti pancreatici sono stati considerati come sostanze prive di effetti collaterali, tanto che spesso essi sono considerati come dei supplementi nutrizionali, piuttosto che come farmaci veri e propri.

Studi longitudinali hanno per messo di rilevare con indagini ECO che l'ispessimento della parete del colon è presente anche in assenza di sintomi clinici, già dopo tempi relativamente brevi di somministrazione di dosi elevate. D'altra parte anche dopo 2 mesi dalla sospensione delle alte dosi nella maggior parte dei casi persistono le alterazioni del colon.

Da questi studi è risultato anche che possono esistere quadri subclinici della complicazione in molti dei pazienti FC, anche se essi non siano stati trattati con dosi elevate di enzimi. Nonostante questi rilievi oggi è la dose giornaliera di enzimi, indipendentemente dalla formulazione, che viene ritenuta il maggior fattore di rischio per la malattia.

A parte le dosi elevate è risultato che la colonpatia fibrosante si verifica particolarmente, ma non esclusivamente, nei pazienti che hanno ricevuto gli enzimi come microsfele, ricoperte con un polimero di acido metacrilico.

Vi sono molti modi per spiegare la vulnerabilità dei pazienti con FC alle alte dosi di enzimi pancreatici. Le microsfele di enzimi sono ricoperte da sostanze che proteggono il contenuto dall'acidità dello stomaco, ma si disciolgono nell'ambiente alcalino del duodeno. Ma, come si sa, nei pazienti con FC il pH duodenale è più basso del normale (per la mancata secrezione di bicarbonato da parte del pancreas esocrino) per cui le microsfele non liberano il loro contenuto a livello duodenale e raggiungono i segmenti inferiori dell'intestino. Esse possono quindi arrivare intatte nel colon e aprirsi a questo livello, dove gli enzimi si concentrano ancora di più per il riassorbimento di acqua, caratteristico della parete del colon. Può essere d'altra parte che alcuni pazienti siano portati ad avere una colonpatia sclerosante più facilmente di altri, anche indipendentemente dal trattamento con enzimi pancreatici.

Cosa concludere ?

La colonpatia sclerosante è una complicazione di recente descritta in pazienti con fibrosi cistica.

Essa ha una forte associazione epidemiologica con la somministrazione prolungata di alte dosi giornaliere di enzimi pancreatici. Questo rilievo ha portato alla raccomandazione di usare le dosi più basse possibile di questi farmaci nei pazienti con FC.

CONSIDERAZIONI PRATICHE

Gli estratti pancreatici sono da considerare a tutti gli effetti come dei farmaci

Il loro uso deve essere ben stabilito come dose/kg nei bambini con FC: esso non deve superare le 10.000 unità di lipasi/kg/die.

Un aumento della dose non si accompagna d'altra parte ad alcun miglioramento nell'assorbimento dei grassi, mentre aumenta il rischio di effetti indesiderati

Nel Regno Unito le specialità ad alto contenuto in enzimi sono controindicate in soggetti in età inferiore ai 15 anni

In Italia sono in commercio preparazioni diverse che vanno da 5.000 U di lipasi per capsula a 25.000

BIBLIOGRAFIA

Grand Round, Journal of Pediatrics. Aprile 1999

Taccetti G, Medico e Bambino, pagine elettroniche, novembre 1999