

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Aprile 2009

numero 4

PEDIATRIA PER IMMAGINI

Ali di farfalla

Elisa Rizzello, Andrea Taddio, Federico Poropat

Clinica pediatrica, IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: rizzello.elisa@libero.it

D. è una bambina di 2 anni con **cardiopatía su base malformativa** (aneurisma del setto interatriale e pervietà del forame ovale) diagnosticata alla nascita, del tutto asintomatica. Fin dai primi mesi di vita la mamma riferisce che la piccola vomita dopo i pasti ed ha un prurito importante che persiste nonostante il trattamento con antistaminici, rifampicina e acido ursodesossicolico. Pertanto si decide di indagare il problema, e le indagini di laboratorio rilevano un'iperlipidemia (colesterolo totale 473 mg/dl; v.n. < 180 mg/dl, trigliceridi 236 mg/dl; v.n. 30-100 mg/dl) associata ad un moderato aumento di bilirubina diretta 0,66 mg/dl (v.n. < 0,5 mg/dl), AST (206 U/l; v.n. 8-20 U/l), ALT (139 U/l; v.n. 8-20 U/l), γ -GT (506 U/l; v.n. 4-90 U/l) e fosfatasi alcalina (2.082 U/l; v.n. 110-550 U/l). Nel sospetto di un'epatopatia colestatica si esegue un'ecografia epatica, risultata nella norma; inoltre, per valutare l'evoluzione della cardiopatía di cui è affetta viene effettuata un'ecocardiografia che rileva una moderata stenosi periferica dell'arteria polmonare. Pensando ad un quadro sindromico, infine, viene valutata la presenza di eventuali alterazioni ossee mediante un Rx torace che, difatti, mostra una fusione dell'arco vertebrale anteriore di T8, conosciuto come vertebra a farfalla (Figura 1). Tutti i segni e sintomi descritti hanno quindi suggerito la diagnosi di **sindrome di Alagille**, in seguito confermata da indagini genetiche.

Figura 1. Rx torace che mostra la fusione dell'arco anteriore di T8 (vertebra a farfalla).

LA SINDROME DI ALAGILLE

La sindrome di Alagille è un **disturbo multisistemico** che colpisce 1/70.000 nati vivi ogni anno; la sua diagnosi si basa sui criteri clinici stabiliti da Alagille nel 1975, i quali includono paucità dei dotti biliari alla biopsia epatica associata ad almeno tre delle cinque principali manifestazioni cliniche: colestasi cronica, difetti cardiaci congeniti, anomalie vertebrali, anomalie oculari e facies caratteristica⁶ (Tabella I). La maggior parte dei casi sono incompleti o “mild”, con un'aspettativa di vita pressochè normale, e bassa mortalità in età pediatrica; le forme con espressività completa hanno, al contrario, una prognosi peggiore⁵. La malattia è provocata da mutazioni (riarrangiamenti e delezioni) del gene JAGGED1 localizzato sul braccio corto del cromosoma 20; esso codifica

per un ligando del recettore transmembrana Notch, il cui segnale media i meccanismi di differenziazione cellulare; l'ereditarietà è autosomica dominante, con penetranza ed espressività variabili, determinando uno spettro di severità clinica molto ampio³⁻⁴⁻⁵.

La **colestasi** è presente nella quasi totalità dei pazienti; si manifesta solitamente nei primi 2 anni di vita con la comparsa di ittero, epatosplenomegalia, feci acoliche, urine ipercromiche e malassorbimento, associati ad un aumento degli indici di colestasi (bilirubina diretta, sali biliari, transaminasi, γ -GT, fosfatasi alcalina) e iperlipidemia (colesterolo totale e trigliceridi). La metà dei casi evolve in ipertensione portale⁷. A tutto ciò, nell'80% dei casi, si associa scarsa crescita legata ad un bilancio energetico negativo secondario ad incremento del consumo energetico, ridotto introito calorico e malassorbimento lipidico; i bambini con sindrome di Alagille, infatti, presentano il **difetto di crescita** più severo tra tutte le forme di colestasi¹². La diagnosi, oltre che clinica e laboratoristica, utilizza tecniche di imaging (ultrasonografia, colangiografia, colescintigrafia, colangio-RMN), le quali rilevano l'atresia biliare con riduzione della secrezione nel tratto gastrointestinale (figura 2 e Figura 3). La conferma diagnostica è data dalla biopsia epatica e dalla ricerca delle mutazioni genetiche⁷.

Il **prurito intenso** è spesso presente, ed è solitamente il sintomo più debilitante; è causa di lesioni da grattamento, escoriazioni, lichenizzazioni fino a vere e proprie mutilazioni cutanee, oltre che insonnia, difficoltà di attenzione e riduzione del rendimento scolastico e, occasionalmente, suicidio⁹. Un'altra manifestazione cutanea, secondaria a colestasi protratta e severa, è la formazione di **xantomi** (28-42% dei casi); la localizzazione più comune è la superficie estensoria delle dita, seguita da solchi palmari, nuca, gomiti, ginocchia, zona glutea e perianale, fossa poplitea e inguine. Essi compaiono progressivamente a partire dai 4 anni di età, per poi regredire dopo i 10 anni d'età. Un'altra caratteristica cutanea consiste nella comparsa di pieghe flessorie digitali sovrannumerarie (35%), localizzate soprattutto sulle falangi intermedie di uno o più dita; meno comuni sono invece linfedema delle estremità, eritema palmare, xerosi, ipercheratosi follicolare e teleangectasie⁸.

I **difetti cardiaci congeniti** sono un altro criterio diagnostico principale della sindrome di Alagille; il più comune è rappresentato dalla **stenosi polmonare periferica** (85%), anche se sono riportati casi di stenosi centrale. Altre anomalie descritte sono difetti di setto interatriale e interventricolare, dotto arterioso pervio e coartazione dell'aorta⁵.

Le anomalie vertebrali sono le più frequenti alterazioni scheletriche riscontrate in questi pazienti; colpiscono il 66% dei soggetti affetti, il 48% dei quali presenta un interessamento vertebrale multiplo. La **vertebra a farfalla** è quella maggiormente riscontrata (alcuni autori le conferiscono una prevalen-

za variabile tra 50%-80%); essa è secondaria ad una mancata fusione, completa o incompleta, dell'arco vertebrale anteriore (più spesso individuata a livello T6-T9). Nella maggior parte dei casi è simmetrica, e quindi clinicamente muta rappresentando un reperto isolato non sempre semplice da identificare con indagini radiologiche¹⁻²; le rare forme sintomatiche sono quelle asimmetriche, le quali possono presentarsi con scoliosi di grado variabile. Le anomalie dello scheletro appendicolare sono invece meno frequenti; tra queste troviamo ipoplasia delle falangi distali delle dita (16%), accorciamento ulnare (13%) ed anomalie di coste e ossa pelviche (5-8%)⁴.

L'**embriotoxon posteriore** l'alterazione oculare più frequentemente descritta nei pazienti con sindrome di Alagille (78-95% dei casi); esso risulta dalla persistenza di residui embrionali e dal dislocamento anteriore della linea di Schwalbe nell'angolo sclero-corneale, facilmente diagnosticato con lampada a fessura. Altre alterazioni sono anomalie della pigmentazione di iride e retina, microcornea, alterazioni del fondo oculare (papilla, vascolarizzazione), drusen del nervo ottico; l'acuità visiva è solitamente conservata¹⁰.

La **facies** in età pediatrica è caratterizzata da fronte prominente, occhi infossati con moderato ipertelorismo, radice nasale profonda con cresta nasale dritta, e mento prominente e appuntito; tutte queste peculiarità conferiscono al viso la forma di un triangolo invertito, rappresentando un criterio diagnostico rilevante, molto sensibile e specifico (Figura 4). Tale fenotipo facciale è presente infatti nel 95% dei pazienti. In epoca post-puberale e adulta la facies si modifica, cosicché il mento diviene sempre più prominente fino ad un vero e proprio prognatismo, mentre la fronte si appiatisce, perdendo le peculiarità dei primi anni di vita; tuttavia, l'identificazione delle caratteristiche facciali in età adulta risulta fondamentale per individuare casi isolati della malattia, spesso seguiti per un difetto cardiaco congenito apparentemente isolato, che hanno però un rischio elevato di avere figli affetti (il rischio di ricorrenza di cardiopatia congenita è del 50%). Il riconoscimento della facies è poi fondamentale per sottoporre questi soggetti a un counseling genetico⁶.

Caratteristiche meno frequenti sono poi anomalie renali e vascolari (emorragie cerebrali), endocrinopatie, ritardo mentale⁷⁻⁸, e anomalie auricolari (alterazioni delle ossa temporali, otite media cronica, sordità, displasia dei canali semicircolari posteriori)¹¹.

La **gestione** di questi pazienti dipende dalla severità delle manifestazioni; di fondamentale importanza è un **supporto nutrizionale adeguato**, il quale previene il progressivo deterioramento della funzionalità epatica, aumentando la quota energetica necessaria alle sue funzioni di sintesi, deposito e

detossificazione¹². Questo comprende una dieta ipolipidica con supplementazione di vitamine liposolubili, acidi grassi essenziali e trigliceridi a catena media. La **terapia standard per il prurito** include l'uso di antistaminici, resine leganti gli acidi biliari, rifampicina, fenobarbital e acido ursodesossicolico (molto efficace anche nella cura degli xantomi), utilizzati singolarmente o in varie combinazioni. Nelle forme che non rispondono a nessun tipo di terapia farmacologica, con funzionalità epatica ancora buona, esiste la possibilità di effettuare un intervento di diversione biliare parziale esterna. In questa malattia è presente un'alterazione della secrezione della bile, a causa della paucità dei dotti biliari, per cui i suoi costituenti refluiscono nel plasma; tale intervento permette uno shunt della bile, impedendo il deterioramento della funzionalità epatica, e permettendo una riduzione importante degli acidi biliari circolanti, con conseguente miglioramento del prurito. La diversione biliare consente inoltre una riduzione del colesterolo totale mediante un meccanismo simile a quello delle resine anioniche (colestiramina)⁹.

Per quanto riguarda i difetti cardiaci, è molto spesso necessaria una **correzione cardiocirurgica**. La prognosi dipende dalla severità del coinvolgimento cardiaco ed epatico, oltre che da eventuali infezioni, con una mortalità media del 17-30%. Nei pazienti refrattari ad ogni trattamento medico c'è l'indicazione al trapianto di fegato; la sopravvivenza a 20 anni è del 75%, mentre cala al 50% in quelli non trapiantati. I pazienti con sindrome di Alagille rappresentano il 6% circa di tutti i trapianti di fegato in età pediatrica⁷⁻⁸.

Tabella I. Principali manifestazioni cliniche

Fegato
Cuore
Occhi
Scheletro
Facies
Colestasi, ittero, prurito
Insufficienza epatica
Stenosi periferica a. polmonare
Embriotoxon posteriore
Emivertebre/fusioni vertebrali
Anomalia/agenesia ulnare
Ipoplasia delle falangi distali delle dita
Prominenza bozze frontali
Ipertelorismo



Figura 2. Ecografia epatica dopo 2 ore di digiuno: assente dilatazione vie biliari intraepatiche e mancata evidenziazione di dotto biliare comune e colecisti

Figura 3. Colescintigrafia con Tecnezio: lieve ritenzione del radionuclide a livello epatico, senza escrezione nelle vie biliari, colecisti o intestino; esso viene evidentemente eliminato

per via renale, come dimostra l'accumulo del tracciante in vescica.

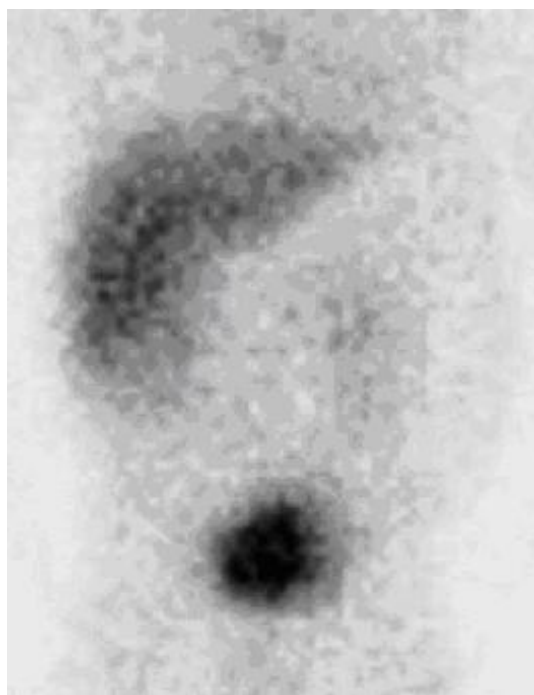


Figura 4. Tipica facies di un bambino di 8 anni con sindrome di Alagille.



Bibliografia

1. Sanderson E, Newman V, Haigh SF, Baker A, Sidhu PS, Vertebral anomalies in children with Alagille syndrome: an analysis of 50 consecutive patients, *Pediatr Radiol* 2002;32:114-119.
2. Delgado A, Mokri B, Miller GM, Butterfly vertebrae, *J Neuroimaging* 1996;6:56-58.
3. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB, Alagille syndrome, *J Med Genet* 1997;34:152-157.
4. Ryan RS, Myckatyn SO, Reid GD, Munk P, Alagille syndrome: case-report with bilateral radio-ulnar synostosis and a literature review, *Skeletal Radiol* 2003; 32:489-491.
5. Ghidini A, Incerti M, Andreani M, Alagille syndrome: prenatal sonographic findings, *J Clin Ultrasound* 2007; 35:156-158.
6. Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ, Emerick EM, Conversano T, Spinner NB, Piccoli DA, Krantz ID, Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies?, *American Journal of Medical Genetics* 2002; 112:163-170.
7. Sze DY, Esquivel CO, SIR 2008 annual meeting film panel case: Alagille syndrome, *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:1278-1281.
8. Schwartz R, Rehder K, Parsons DJ, Morrell DS, Intense pruritus and failure to thrive in Alagille syndrome, *J Am Acad Dermatol* 2008;58:S9-S11.
9. Emerick KM, Whittington PF, Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome, *Hepatology* 2002; vol.35, No 6:1501-1506.
10. Narula P, Gifford J, Steggall MA, Lloyd C, Van Mourik IDM, Mckiernan PJ, Willshaw HE, Kelly D, Visual loss and idiopathic intracranial hypertension in children with Alagille syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:348-352.
11. Koch B, Goold A, Egelhoof J, Benton C, Partial absence of the posterior semicircular canal in Alagille syndrome: CT findings, *Pediatr Radiol* 2006;36:977-979.
12. Rovner AJ, Stallings VA, Piccoli DA, Mulberg AE, Zemel BS, Resting energy expenditure is not increased in prepubertal children with Alagille syndrome, *J Pediatr* 2006;148(5):680-682.