

Ittero e feci ipocoliche: allarme atresia delle vie biliari

Annalisa Morelli¹, Marta Giovengo¹,
Francesca Cocomero¹, Annamaria Compagnone¹,
Diletta Iannaccone¹, Annalaura Milano¹,
Claudia Mandato²

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno, Baronissi (SA)

² Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi di Salerno "Scuola Medica Salernitana", Baronissi (SA), Italia

Attraverso il caso di una lattante di 2 mesi con ittero persistente, feci ipocoliche e urine ipercromiche, sottolineiamo l'importanza di diagnosi precoce di ittero colestatico (IC), per distinguere l'ittero protratto a bilirubina indiretta (BI), dall'IC di cui la causa più frequente nel lattante è l'atresia delle vie biliari (AVB). La colestasi si identifica con valori elevati di bilirubina diretta (BD) superiori a 1 mg/dl oppure superiore al 20% della bilirubina totale (BT) se il valore di BT > 5 mg/dl e implica un'alterazione del flusso biliare intra- o extra-epatico. La diagnosi di AVB include ecografia, colangiografia intraoperatoria e intervento tempestivo con tecnica di Kasai per ripristinare il flusso biliare. La sensibilizzazione di famiglie e medici è cruciale: migliorare la consapevolezza e implementare screening neonatali potrebbe ottimizzare gli esiti clinici.

By describing the case of a 2-month-old infant who presented with persistent jaundice, hypocholic stools and hyperchromic urine, we emphasize the importance of early diagnosis of cholestatic jaundice, to distinguish protracted jaundice from cholestatic jaundice, whose most frequent cause in the infant is biliary atresia. Cholestasis is defined by elevated direct bilirubin values greater than 1 mg/dl or greater than 20% of total bilirubin if the total bilirubin value >5 mg/dl, and implies altered intra- or extra-hepatic biliary flow. Diagnosis of biliary atresia includes ultrasonography, intraoperative cholangiography, and early intervention with Kasai technique to restore biliary flow. Family and physician awareness is crucial: improving education and implementing newborn screening could optimise clinical outcomes.

La storia

M., 80 giorni di vita, si presenta al pronto soccorso per ittero sclerocutaneo [Figura 1]. In anamnesi nulla di rilevante, nata da parto eutocico, gravidanza normodecorsa, fisiologica evoluzione perinatale, crescita regolare con latte materno. Si segnala solo ittero insorto gradualmente dall'età di un mese accompagnato da feci progressivamente ipocoliche [Figura 2] e urine ipercromiche. All'esame obiettivo la piccola presenta cute e sclere francamente itteriche, epatomegalia significativa, con margine epatico palpabile a circa 7 cm dall'arco costale, di consistenza aumentata. Agli esami ematochimici: BT 10,02 mg/dL (v.n. < 1,2), BD 4,84 mg/dL (v.n. 0,1-0,5), AST 410 U/L (v.n. < 41), ALT 251 U/L (v.n. < 45), GGT 281 U/L (>



Figura 1. Ittero cutaneo.

95° ct per età). Viene richiesta un'ecografia addome d'urgenza, che mostra una formazione anecogena compatibile con una cisti a sede periportale e una colecisti non visualizzata.

Il percorso diagnostico

Nel caso di un neonato che a 2 settimane di vita presenta ittero, va sempre richiesto il dosaggio di BT e BD per escludere la colestasi. Le cause di IC nel neonato sono molteplici e vanno sempre escluse [Figura 3] [1].

L'ittero da latte materno, che si verifica nel 20% degli allattati al seno, è un ittero fisiologico a BI causato dall'attività della β -glucuronidasi nel latte materno che scompone la BD per formare BI. Insorge intorno al 5° giorno di vita con picco nella seconda settimana e si risolve intorno al 2-3 mese di vita. Attenzione: si tratta di una diagnosi di esclusione! [2].

Nel nostro caso, di fronte a una lattante di 80 giorni con IC, feci ipocoliche ed ecografia indicativa di patologia epatobiliare,



Figura 2. Feci ipocoliche.

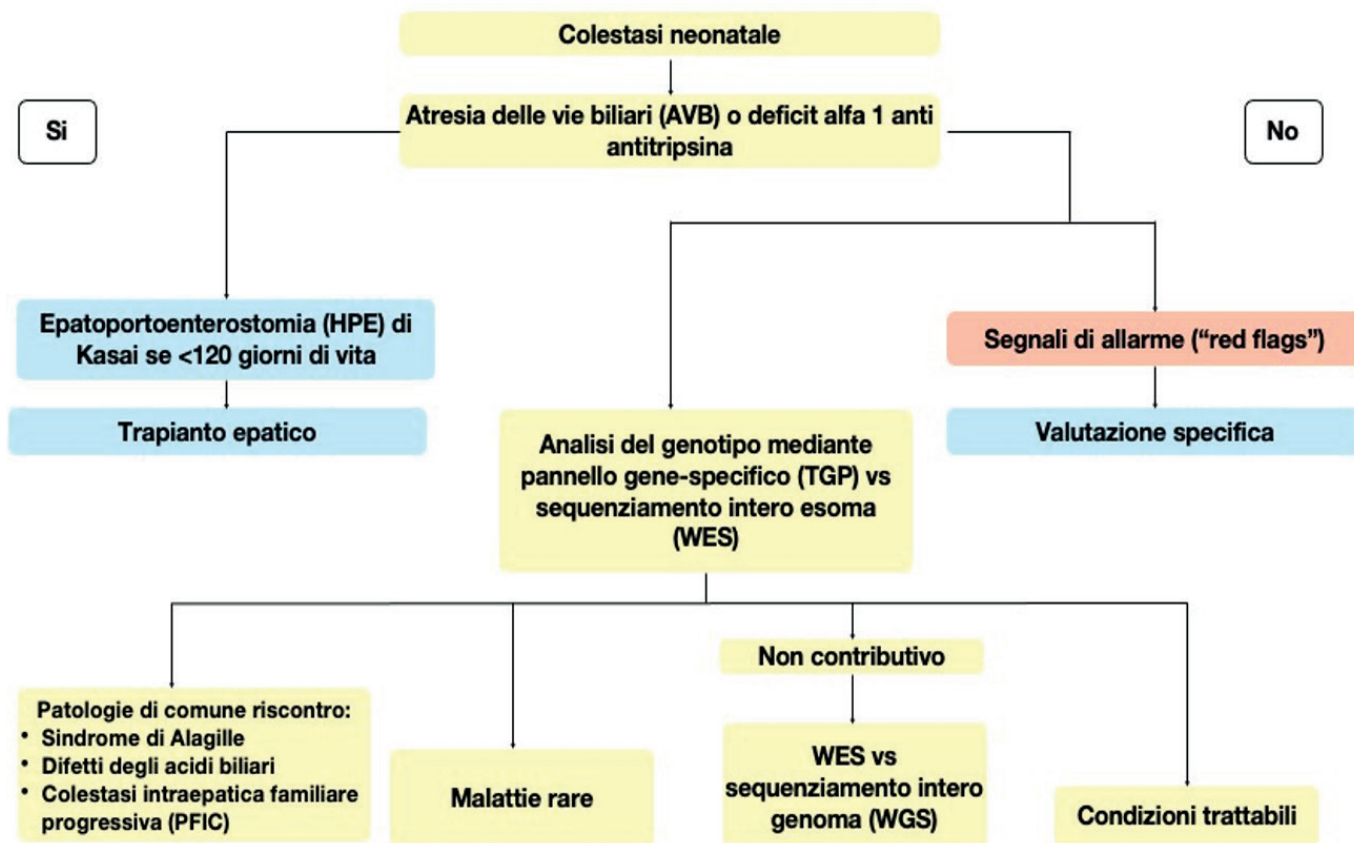


Figura 3. Traduzione della flowchart per il management dell'ittero colestatico neonatale (linee guida EASL 2024).

la condizione da considerare prioritariamente in diagnosi differenziale è l'AVB. Una diagnosi precoce di AVB, infatti, consente l'esecuzione dell'intervento correttivo quanto prima, garantendo un migliore outcome per i pazienti [3].

La diagnosi

M. viene trasferita presso un centro di riferimento. Viene eseguita un'ulteriore ecografia epatica alla ricerca del *triangular cord sign*, segno tipico di AVB, che tuttavia non è presente. Si procede, dunque, con una colangiografia intraoperatoria, che ad oggi risulta essere il gold standard per la diagnosi di AVB, eseguita mediante iniezione di mezzo di contrasto nella colecisti, che non mostra alcun passaggio di contrasto nelle vie biliari intraepatiche. L'AVB è, infatti, caratterizzata da un'ostruzione dell'albero biliare, data da una progressiva distruzione dei dotti, dapprima extraepatici, e in seguito anche intraepatici [4].

All'età di 83 giorni, la piccola M. riceve, quindi, diagnosi di AVB e contestualmente viene eseguito intervento chirurgico di entero-porto-anastomosi secondo Kasai, finalizzato a ripristinare il flusso biliare.

Il decorso

Il decorso postoperatorio si svolge senza complicanze. La piccola viene messa in terapia con alte dosi di corticosteroidi, associate ad acido ursodesossilico (UDCA) utilizzato per il suo effetto coleretico, in quanto aumenta il flusso di bile tramite un'azione di "up-regolazione" dei trasportatori di acidi biliari di membrana. Viene prevista una presa in carico nutrizionale per M. essendo la colestasi associata a un malassorbimento di macro- e micro-nutrienti è necessario che i pazienti vengano strettamente monitorati sotto l'aspetto nutrizionale, e ricevano un'alimentazione ipercalorica, arricchita in maltodestrine, e ad alto contenuto di trigliceridi, nonché una supplementazione di vitamine liposolubili (A, D, E, K) [5].

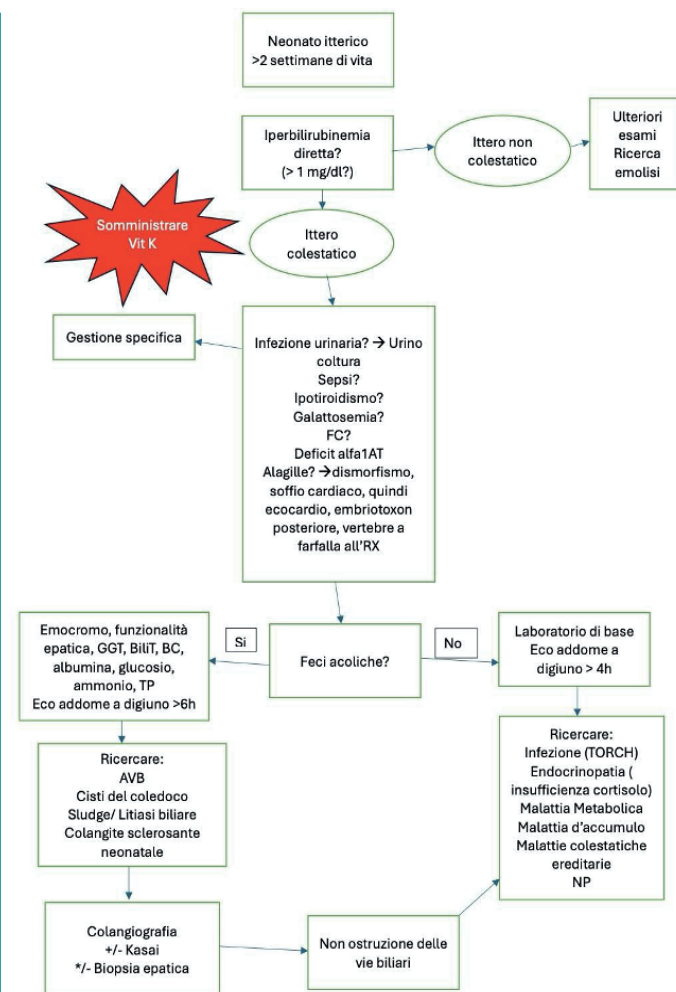


Figura 4. La colestasi neonatale: guida pratica per la presa in carico del lattante (tratto da *Pediatrica* 2016;27/4).

Commento

La colestasi (dal gr. χολή, bile, e στάσις, stabilità) è definita in base a valori di BD nel siero > 1 mg/dL o BD > 20% della BT se quest'ultima è > 5 mg/dl. Fisiopatologicamente corrisponde a una ridotta formazione o un ridotto flusso di bile, causando ristagno biliare e danno epatico. La colestasi neonatale è un'evenienza frequente con un'incidenza di 1/2500 nati vivi [6]; e l'AVB (1/10000-1/20000) [7] è la prima causa di colestasi neonatale (20-30%) [8] di IC nel lattante [9]. L'intervento di Kasai volto a ristabilire il flusso biliare, infatti, deve essere eseguito entro 45 giorni di vita per garantire un tasso di successo del 70%. Dopo i 70 giorni, il tasso di riuscita scende sotto il 20% [10]. Purtroppo, la diagnosi di questa patologia resta una sfida ancora da conquistare, in quanto l'età media di intervento è di 71 giorni [11].

Come procedere, dunque, davanti a un neonato con riscontro di ittero? [Figura 4]

L'ittero diventa clinicamente evidente al di sopra di 2,5-3,0 mg/dL. Se a 2 settimane di vita persiste l'ittero, dobbiamo essere in allerta! Un paziente allattato esclusivamente al seno, che non presenta urine ipercromiche o feci ipocoliche, in assenza, quindi, di *red flags*, potrà essere rivalutato a una settimana di distanza. Nel caso di persistenza, si procederà con gli approfondimenti: tutti i pazienti con ittero persistente a 3 settimane di vita devono effettuare un dosaggio della BD.

Utile sarebbe valutare l'epoca di insorgenza e la persistenza dell'ittero [Figura 5]. Le buone condizioni cliniche del bambino e il buon accrescimento non devono trarre in inganno: è facile sottostimare il sintomo in un bambino apparentemente sano e sovradiagnosticare l'ittero da latte materno. Ricordare pertanto di indagare la colorazione di feci e urine: l'acolia fecale rappresenta sempre una *red flag* in un neonato, che talvolta, può insorgere in modo progressivo; è il segno clinico maggiormente associato all'AVB, diagnosi che deve essere sempre primariamente considerata, ma può comparire anche in altre pa-

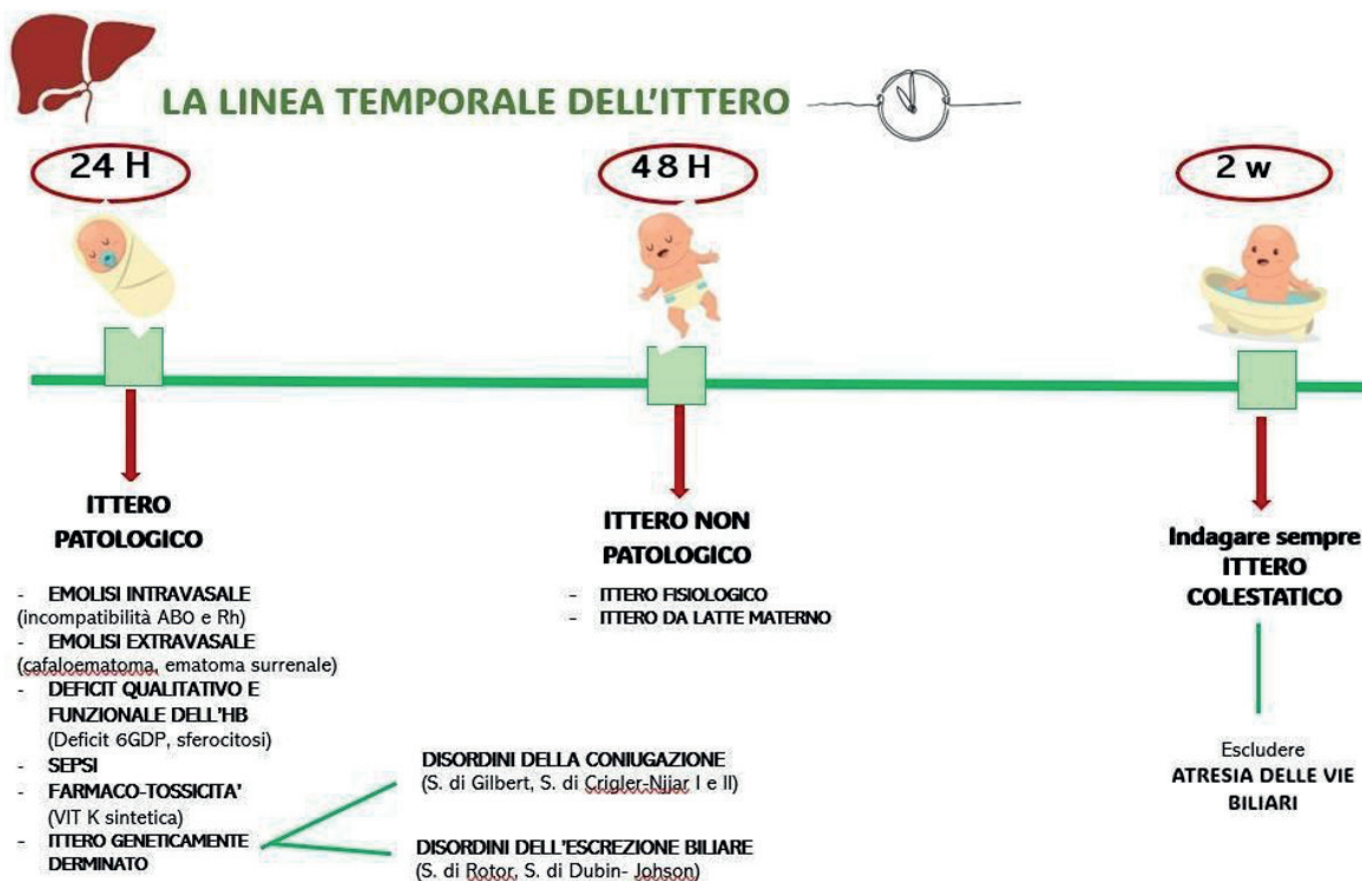
tologie. L'esame clinico dovrebbe includere, inoltre, la valutazione di epato-splenomegalia: un'epatomegalia di consistenza aumentata può deporre a favore di una AVB; un'epatomegalia di consistenza molto morbida potrebbe orientare verso una malattia metabolica, quale la glicogenosi; la splenomegalia, invece, deve far sospettare una malattia da accumulo; in caso di AVB è secondaria a ipertensione portale e tipicamente a sviluppo tardivo.

Eeguire una valutazione laboratoristica della funzionalità epatica e della colestasi: esami biochimici standard, transaminasi, gamma GT, BT, BD, profilo coagulativo, esame urine e urinocoltura compongono la prima linea di accertamenti [11]. È fondamentale indagare una storia di colestasi nei familiari di primo grado, ed eseguire una dettagliata anamnesi personale, focalizzandosi sui dati delle gravidanze (prurito materno, assetto infettivologico gravidico, ritardo di crescita intrauterino), sull'evoluzione perinatale (basso peso alla nascita, prematurità, asfissia perinatale, nutrizione parenterale), tutti fattori di rischio per ittero.

L'ecografia addominale a digiuno è una prima indagine non invasiva per valutare la presenza di lesioni ostruenti dell'albero biliare o identificare una cisti del coledoco, e valutare i segni di malattia epatica, anomalie vascolari o spleniche. Se l'ecografia è effettuata da operatori esperti può essere evidente il cosiddetto *triangular cord sign* a livello dell'ilo epatico. Valutazioni aggiuntive possono essere: ecografia cardiaca, alla ricerca di una malformazione associata alla sindrome di Alagille; radiografia del torace, in cerca di vertebre ad ali di farfalla, tipiche della medesima sindrome [3].

È fondamentale, inoltre, accertarsi dell'esito dello screening neonatale esteso, in quanto diverse patologie possono essere alla base dell'IC (es. fibrosi cistica, ipotiroidismo congenito, galattosemia, tirosinemia).

Nel frattempo, nel sospetto di AVB, è necessario contattare un centro di epatologia pediatrica: le linee guida raccomandano



SE ITERO A BILIRUBINA DIRETTA → Iiter diagnostico COLESTASTI

Figura 5. La linea temporale dell'ittero.

di procedere con indagini di secondo livello presso un centro specialistico [11], volte all'esclusione di tutte le patologie che possono essere causative di un IC [Tabella 1].

Come sta M. oggi? Ha 6 anni, viene seguita regolarmente in follow-up ed è in lista per il trapianto epatico. A partire da 5 mesi dall'intervento ha manifestato diverse complicanze da ipertensione portale: varici esofagee e gastropatia congestizia, con episodi di ematemesi, melena e conseguente anemia; cirrosi biliare secondaria; malnutrizione con deflessione della curva staturò-ponderale. La sua terapia quotidiana comprende esomeprazolo, UDCA, vitamina K, ferro e acido folico, integrazione nutrizionale con maltodestrine e olio MCT per supportare il metabolismo lipidico.

Cosa abbiamo imparato

L'importanza del sospetto diagnostico di IC, permette di identificare entro i 60 giorni l'AVB, timing entro il quale l'intervento di Kasai può ripristinare il flusso biliare e ridurre il rischio di cirrosi biliare. Il ritardo diagnostico continua, infatti, a gravare su morbilità e mortalità dell'AVB. Metodi di sensibilizzazione recenti sono stati implementati in tutto il mondo: il colorimetro fecale [Figura 6]; l'applicazione PopòApp,

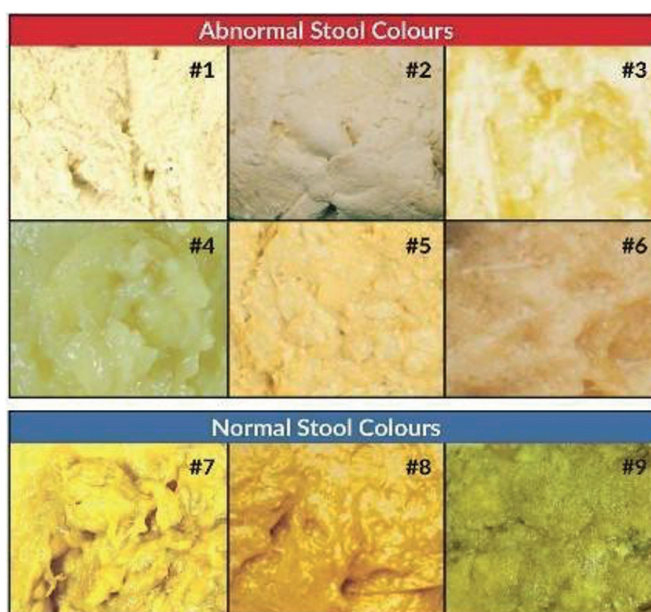


Figura 6. Perinatal Services BC Stool Card 2023.

Tabella 1. Esami di primo e secondo livello per indagare la colestasi (3)

Primo livello	Volte a indagare la severità della colestasi e work up di inquadramento iniziale
BT/BD	Valutazione funzione epatica ed entità del quadro colestatico
AST/ALT/GGT	
Proteine totali/albumina	
Prove emogeniche	
Emocromo	Patologie infettive o malattie metaboliche
Acidi biliari sierici	Generalmente elevati, se ridotti suggeriscono un deficit di sintesi degli acidi biliari
TSH, FT4, ACTH e cortisolo	Esclusione di cause endocrinologiche di colestasi
Esame urine ed urinocoltura	IVU
EGA, ammonio, lattato, glicemia, elettroliti, CPK, azotemia, profilo lipidico	Primo livello di valutazione metabolica. Per valutare coinvolgimento sistemico e sospettare la presenza di patologie metaboliche
Test del sudore	Esclusione fibrosi cistica
Alfa-1-antitripsina	Esclusione deficit di alfa-1-antitripsina
Assetto marziale (ferro, ferritina e transferrina)	Esclusione di GALD o HLH, se sospetto clinico
Culture di sangue e fluidi biologici	Escludere infezioni, soprattutto nel lattante "malato"
Ecografia addome	Valutare dimensioni ed ecostruttura epatica e escludere segni ecografici suggestivi di patologia nota
Ecocardiogramma	Difetti cardiaci congeniti o cardiomiopatia
Valutazione oculistica	Coinvolgimento oculare, sospetto per infezioni perinatali o malattie genetiche/metaboliche
Secondo livello	
GH, IGF1, PRL, LH, FSH	Escludere patologie ormonali, panipopituitarismo
Vitamine liposolubili (A, D, E)	Escludere deficit vitaminici, complicanze della colestasi
Work-up metabolico mirato (guidato dallo screening di primo livello e dalla clinica)	Aminoacidogramma, acilcarnitine, acidi organici urinari, acido orotico, succinilacetone, galattosio, VLCFA, sialotransferrine, ossisteroli, lisosfingolipidi, 7-deidrocolesterolo, acidi biliari, colestano, polioli, enzimi lisosomiali, enzimi mitocondriali
Alfa-1-antitripsina	Deficit di alfa-1-antitripsina
Test genetici	Cariotipo, array-CGH, targeted gene panels, WES, WGS
Rx scheletro	Anomalie vertebrali, displasia ossea, calcificazioni puntiformi, segni di infezioni congenite, artrogriposi
Aspirato midollare	Condizioni infiltrative/ematologiche, cellule da accumulo in malattie da accumulo lisosomiale
EEG, eco-TF, RMN encefalo, potenziali evocati	Coinvolgimento neurologico
Biopsia epatica	Valutazione istologica

sviluppata in Italia, per sensibilizzare famiglie e curanti; il sito rarecholestasis.com, a disposizione dei medici, ricco di informazioni e flowchart per la pratica clinica. Considerato il buono stato di salute dei lattanti con AVB potrebbe essere utile inserire nei libretti pediatrici individuali un alert al primo bilancio di salute sulla presenza di ittero e sulla valutazione del colore delle feci. È già da diversi anni, infatti, che l'interesse del mondo scientifico si rivolge verso l'introduzione di un programma di screening per identificare precocemente neonati meritevoli di sorveglianza clinico-laboratoristica nel sospetto di AVB. Recentemente, il dosaggio della BD al nido ed eventuale re-testing a 2 settimane nei neonati con valori borderline, è risultato essere il metodo più efficace per la facilità di esecuzione e il basso costo, e non gravato da falsi negativi [12]. Questo, per adesso, è ancora un obiettivo non realizzato, ma l'investimento nella sensibilizzazione sia degli operatori sanitari, che delle famiglie è un mezzo fondamentale al fine di migliorare gli outcome dell'AVB. ■

Bibliografia

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2024 Aug;81(2):303-25.
2. Gourley GR, Arend RA. Beta-Glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet.* 1986 Mar 22;1(8482):644-6.
3. Ranucci G, Della Corte C, Nicastro E. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis.* 2022 Jan;54(1):40-53.
4. Tam PKH, Wells RG, Tang CSM, et al. Biliary atresia. *Nat Rev Dis Primers.* 2024 Jul 11;10(1):47.
5. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Oct;69(4):498-511.
6. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr.* 1985 Feb;106(2):171-84.
7. Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of Biliary Atresia and Timing of Hepatoprotective surgery in the United States. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:253-257.
8. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015 Nov 20:15:192.
9. Mandato C, Zollo G, Vajro P. Cholestatic jaundice in infancy: struggling with many old and new phenotypes. *Ital J Pediatr.* 2019 Jul 17;45(1):83.
10. Lima M, Ruggeri G. *Chirurgia Pediatrica.* EdiSES, 2015.
11. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jan;64(1):154-168.
12. Guthery SL, Kyle Jensen M, Sean Esplin M, et al. Feasibility of biliary atresia newborn screening in an integrated health network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Nov;79(5):954-961.

annalisa.morelli13@gmail.com

blister

Guerre e DNA

I bambini che vivono in Paesi coinvolti in guerre e conflitti hanno pesanti ripercussioni sulla salute mentale, non solo per gli eventi a cui assistono direttamente ma anche perché subiscono cambiamenti molecolari del DNA. La dimostrazione arriva da uno studio, pubblicato sul *Journal of American Medical Association Psychiatry*, condotto da ricercatori inglesi e libanesi su oltre 1500 bambini siriani rifugiati in Libano. È stata misurata la metilazione del DNA in diversi epitopi genomici tramite campioni salivari – collezionati tra il 2017 e il 2019 – raccogliendo dati sulla loro esposizione a eventi bellici mediante questionari diretti ai piccoli e ai loro tutori. Il processo di metilazione agisce modulando l'espressività dei geni; in questo caso alcuni dei siti genomici interessati dalle mutazioni epigenetiche riguardano la neurotrasmissione, il trasporto transmembrana e intracellulare. Vi sono anche differenze di genere, in quanto le bambine subiscono maggiori cambiamenti specie nei geni collegati alla risposta allo stress e allo sviluppo del cervello, evidenziando quindi una risposta biologica più forte, che potrebbe renderle più vulnerabili agli effetti a lungo termine del trauma a livello molecolare. Un altro effetto di difficile interpretazione sembrerebbe il rallentamento dell'invecchiamento biologico (misurato su specifici geni "orologio" traslati dall'adulto), ma mentre negli adulti è noto che la guerra come altri traumi accelerano l'invecchiamento, nei bambini una possibile interpretazione è che il loro fisiologico sviluppo verso l'età adulta sia rallentato dagli eventi traumatici subiti. Sono documentati anche aumenti di incidenza delle psicopatologie con insorgenza in infanzia e adolescenza, susseguenti ai conflitti. Riguardo al maggiore influsso degli eventi bellici traumatici sulle bambine, è opportuno ricordare come le modifiche epigenetiche hanno effetti anche transgenerazionali, come dimostrato già in passato sui differenti livelli di cortisolemia (correlati sempre a meccanismi di metilazione genica) nei figli di madri affette da disturbo da stress post-traumatico avvenuto durante le guerre del Kosovo e l'olocausto della Seconda Guerra Mondiale. Da altri studi arriva però l'evidenza che interventi psicologici di supporto alle vittime della violenza di guerra possono mitigare gli effetti di metilazione dovuti allo stress, e quindi in qualche modo rendere meno ineluttabili le conseguenze dei conflitti sulle generazioni future.

- Smeeth D, Ecker S, Chervova O, et al. War Exposure and DNA Methylation in Syrian Refugee Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry.* 2024 Nov 20:e243714.
- Papakonstantinou E, Efthimiou V, Chrousos GP, Vlachakis D. Genetics and epigenetics of the war child (Review). *Int J Epigen* 4;2:2024.
- Hjort L, Rushiti F, Wang SJ, et al. Intergenerational effects of maternal post-traumatic stress disorder on offspring epigenetic patterns and cortisol levels. *Epigenomics.* 2021 Jun;13(12):967-80.