

Itteri a bilirubina diretta ad insorgenza precoce

Lorenzo D'Antiga

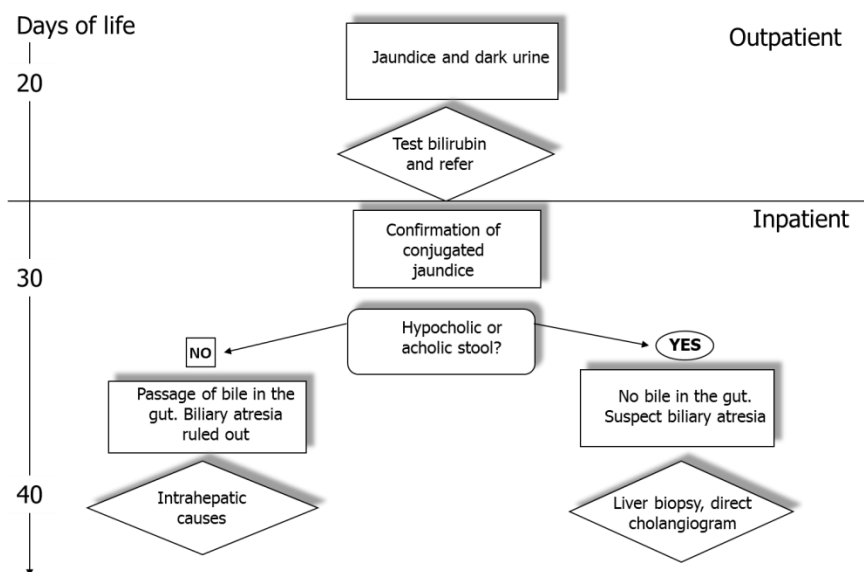
Epatologia, Gastroenterologia e Trapianti Pediatrici

Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

L'ittero colestatico indica la presenza di una patologia epatocellulare o del polo biliare e, nell'infanzia, colpisce circa 1 ogni 2500 neonati a termine. Questa condizione va distinta precocemente dall'ittero fisiologico in quanto in genere è associata a gravi malattie del fegato che necessitano di un trattamento precoce che ne impedisca la rapida progressione all'insufficienza d'organo.

L'ittero colestatico può essere sospettato clinicamente dal medico curante sulla base della presenza, in un neonato itterico, di urine ipercromiche e/o feci ipocoliche. Le linee guida internazionali raccomandano che tutti i neonati che siano ancora itterici a 2 settimane di età debbano essere valutati per un ittero colestatico tramite la misurazione della bilirubina totale e diretta nel siero. Un livello di bilirubina diretta elevato ($> 1,0$ mg/dl o > 17 micromol /L) necessita di una valutazione tempestiva di un epatologo o gastroenterologo pediatrico. La figura 1 illustra un algoritmo di diagnosi precoce dell'ittero colestatico del bambino, a partire dalla valutazione del pediatra del territorio, fino alla conferma presso il presidio ospedaliero.

Figura 1



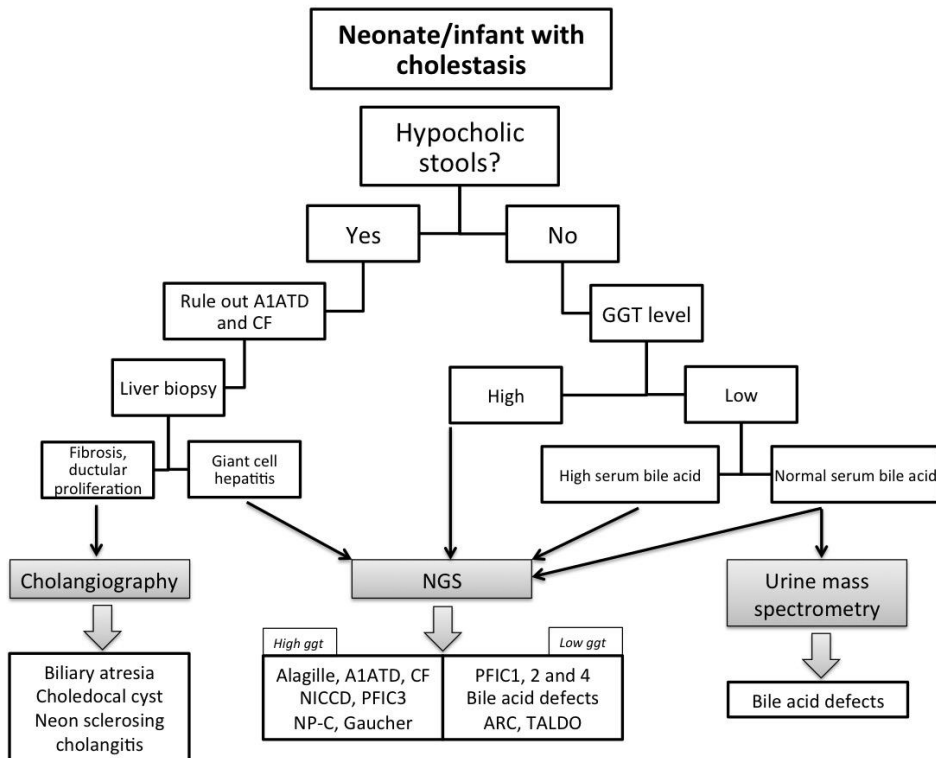
Le cause più comuni di ittero colestatico nei primi mesi di vita sono l'atresia biliare (25-40%), seguita da un numero elevato di malattie genetiche monogeniche (25%), e da altre cause non genetiche come la sepsi neonatale e la tossicità della nutrizione parenterale (vedi Tabella 1).

Tabella 1

CAUSES OF NEONATAL CHOLESTASIS (Semin Neonatol. 2002;7:153-65)	
<u>Bile duct abnormalities</u>	Zellweger's syndrome
Biliary atresia	Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome
Choledochal cyst	Dubin–Johnson syndrome—deficiency in MRP2 (cMOAT)
Caroli disease	Rotor syndrome
Inspissated secretion	Bile acid synthetic disorders
Gall-stones	Agenaes syndrome
Spontaneous perforation of bile ducts	<u>Endocrine disorders</u>
Neonatal sclerosing cholangitis	Hypopituitarism
<u>Infections</u>	Hypothyroidism
Systemic	Hypoadrenalism
Septisaemia	<u>Chromosomal disorders</u>
Urinary tract infection	Trisomy 21, 13, 18
Hepatic	Turner syndrome
TORCH	<u>Toxic</u>
Echo, Adeno, Coxsackie-virus	Parenteral nutrition
Human Herpes virus-6, Varicella-zoster	Chloral hydrate
HIV, Hepatitis B	Foetal alcohol syndrome
<u>Inherited and metabolic disorders</u>	<u>Vascular disorders</u>
α 1-Antitrypsin deficiency	Budd–Chiari syndrome
Alagille's syndrome	Perinatal asphyxia
Galactosaemia	Multiple haemangiomata
Cystic fibrosis	Congestive heart failure
Neimann–Pick type C	<u>Miscellaneous</u>
Progressive familial intrahepatic cholestasis	Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis
Gauchers disease	ARC syndrome (Arthrogryposis, renal tubular dysfunction and cholestasis)
Wolmans disease	
Tyrosinaemia	

La figura 2 offre un algoritmo diagnostico di secondo livello per l'ittero precoce a bilirubina diretta, che può essere applicato solo in un centro di riferimento per tali malattie.

Figura 2



La recente disponibilità di test di sequenziamento del DNA di nuova generazione (NGS), ha favorito la scoperta di nuove malattie ed una migliore caratterizzazione dell'epatite neonatale. Tale strumento è destinato ad inserirsi in nuovi algoritmi diagnostici che rivoluzioneranno l'approccio classico al bambino con ittero colestatico precoce, e permetterà la caratterizzazione eziologica di questa condizione con grande efficienza e tempestività.

Bibliografia essenziale

-Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jul 16. [Epub ahead of print].

-Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever Happened to "Neonatal Hepatitis"? *Clinics in Liver Disease* 2006;10:27-53.

- Hadžić N, Verkade HJ. The Changing Spectrum of Neonatal Hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:316-9