



Gli Itteri Colestatici del Neonato

Giuseppe Maggiore
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Ferrara





Vittorio

- Gemello, nessuna specifica familiarità
- Gravidanza regolare, parto spontaneo a 37 settimane. Peso alla nascita 2.680 gm.
- Ittero che insorge in 2^a giornata con picco massimo di 13 mg/dl
- Nessun provvedimento: dimesso in 4a giornata ancora itterico.
- A 8 giorni è ancora itterico: prelievo, a domicilio, di sangue capillare che documenta una riduzione della bilirubina totale a circa 8 mg/dl



Attitudine pratica

1. Gli elementi non sono suggestivi di un ittero patologico ,rassicuro la famiglia e sospendo la sorveglianza
2. Anche se gli elementi non sono suggestivi di un ittero patologico, continuo la sorveglianza
3. Sospetto un' ittero patologico e doso nel sangue la bilirubina diretta ed indiretta
4. Richiedo un' ecografia epatica



L'attitudine pratica più corretta

1. Gli elementi non sono suggestivi di un ittero patologico ,rassicuro la famiglia e sospendo la sorveglianza
2. Gli elementi non sono suggestivi di un ittero patologico, ma continuo la sorveglianza
3. Sospetto un' ittero patologico e doso nel sangue la bilirubina diretta ed indiretta
4. Richiedo un' ecografia epatica



Vittorio

- Vittorio cresce bene, è un “mangione”: si alimenta volentieri al seno
- Feci inizialmente di eguale colore del gemello, poi..... un po’ più chiare.
- Rimane moderatamente itterico.....ma l’andamento clinico rassicura
- Controllo biumorale a 35 giorni:
 - Bilirubina totale/coniugata 5 mg/3,5 mg dl
 - Alanina aminotransferasi 350 U/ml (7 x N)
 - GammaGT 300 U/ml (circa 4 x N)



Attitudine pratica

1. Gli elementi non sono suggestivi di un ittero patologico, ma continuo la sorveglianza
2. Sospetto un' ittero da latte materno, ma non sospendo l' alimentazione al seno
3. Sospetto un' ittero colestatico, ma mi limito a sorvegliarlo
4. Si tratta di un ittero colestatico e richiedo un' ecografia epatica



L'attitudine pratica corretta

1. Gli elementi non sono suggestivi di un ittero patologico, ma continuo la sorveglianza
2. Sospetto un' ittero da latte materno, ma non sospendo l' alimentazione al seno
3. Sospetto un' ittero colestatico, ma mi limito a sorvegliarlo
4. Si tratta di un ittero colestatico e richiedo un' ecografia epatica



Il caso di Vittorio

L' ecografia epatica mostra:

- **una colecisti visibile**
- **vie biliari visibili di dimensioni normali per l' età**



Attitudine pratica

La presenza di una colecisti visibile all' ecografia e di vie biliari di normali dimensioni:

1. esclude la possibilità di una atresia biliare, quindi tranquillizzo la famiglia
2. non esclude completamente la possibilità di una atresia biliare, ma la presenza di vie biliari di normali dimensioni sono un forte argomento contro questa ipotesi diagnostica
3. non esclude la possibilità di una atresia biliare e le vie biliari non so visibili a questa età, quindi amplio il bilancio diagnostico



Attitudine pratica corretta

La presenza di una colecisti visibile all' ecografia :

1. esclude la possibilità di una atresia biliare, quindi tranquillizzo la famiglia
2. non esclude completamente la possibilità di una atresia biliare, ma la presenza di vie biliari di normali dimensioni sono un forte argomento contro questa ipotesi diagnostica
3. non esclude la possibilità di una atresia biliare e le vie biliari non sono visibili a questa età, quindi proseguo il bilancio diagnostico



Il caso di Vittorio

- **Vittorio continua a crescere bene**
- **nel bilancio diagnostico si rileva una viruria CMV con presenza di IgM specifiche anti-CMV**



Attitudine pratica

1. Sono rassicurato dal buon incremento ponderale, la sierologia suggerisce un' infezione da CMV: allora si tratterà di un' epatite neonatale da CMV
2. Sono rassicurato dal buon incremento ponderale, ma la sierologia suggestiva di un' infezione da CMV non esclude la possibilità di una atresia biliare
3. Non sono rassicurato né dall' incremento in peso né dalla sierologia CMV: l' ipotesi di una atresia biliare non è esclusa.



Attitudine pratica corretta

1. Sono rassicurato dal buon incremento ponderale, la sierologia suggerisce un' infezione da CMV: sarà un' epatite neonatale da CMV
2. Sono rassicurato dal buon incremento ponderale, ma la sierologia suggestiva di un' infezione da CMV non esclude la possibilità di una atresia biliare
3. **Non sono rassicurato né dall' incremento in peso né dalla sierologia CMV: l'ipotesi di una atresia biliare non è esclusa.**



Il caso di Vittorio

Si decide di eseguire una scintigrafia epatica che mostra:

- il passaggio del radioisotopo in duodeno; il quadro scintigrafico è riferito compatibile con una colestasi intraepatica.
- Inoltre il controllo dei valori di bilirubina mostra una bilirubina totale che si riduce fino a 3.8 mg/dl.....
- Feci solo parzialmente decolorate



Attitudine pratica

1. Sono rassicurato dal risultato della scintigrafia che è un esame altamente specifico e dalla riduzione dei valori di bilirubina totale : non può essere un' atresia, sarà un' epatite neonatale.....
2. Non sono rassicurato dal risultato della scintigrafia né dalla riduzione dei valori di bilirubina totale : potrebbe ancora essere un' atresia biliare
3. Sono parzialmente rassicurato dal risultato della scintigrafia che è un esame scarsamente specifico, ma mi rassicura la riduzione dei valori di bilirubina totale : non può essere un' atresia, sarà un' epatite neonatale.....



Attitudine pratica corretta

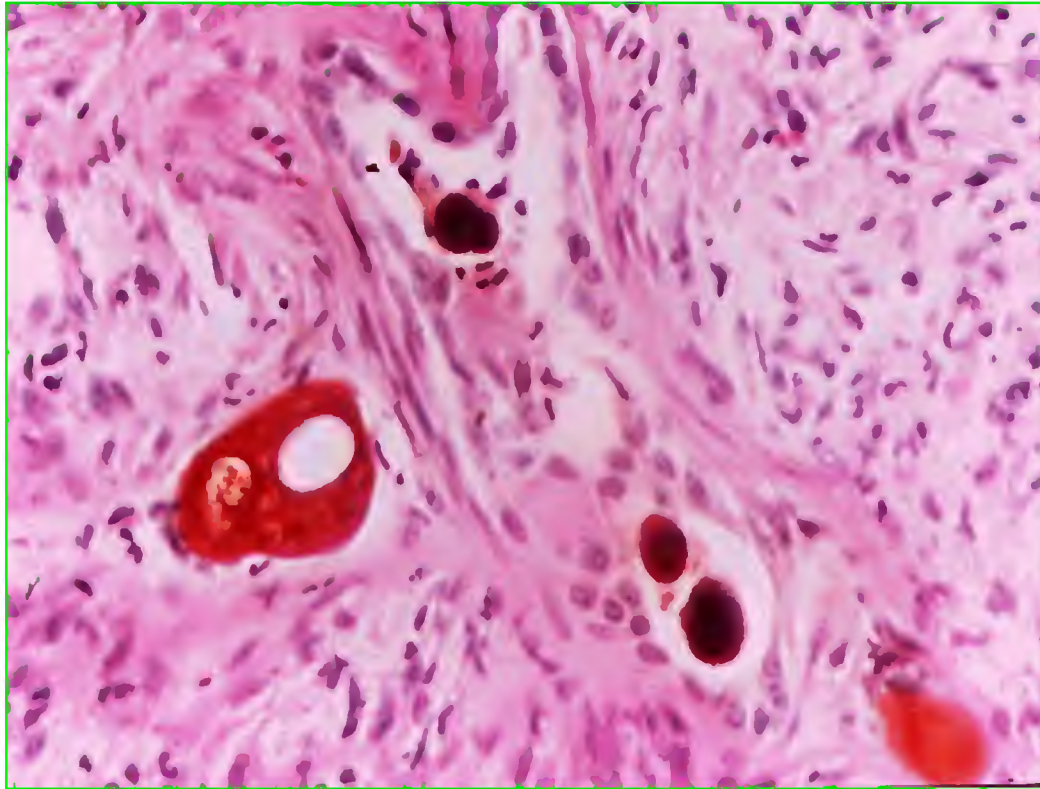
1. Sono rassicurato dal risultato della scintigrafia che è un esame altamente specifico e dalla riduzione dei valori di bilirubina totale : non può essere un' atresia, sarà un' epatite neonatale.....
2. Non sono rassicurato né dal risultato della scintigrafia né dalla riduzione dei valori di bilirubina totale; potrebbe ancora essere un' atresia biliare
3. Sono parzialmente rassicurato dal risultato della scintigrafia che è un esame scarsamente specifico, ma mi rassicura la riduzione dei valori di bilirubina totale : non può essere un' atresia, sarà un' epatite neonatale.....



Il caso di Vittorio

- I medici sono rassicuranti
- Il padre è comunque preoccupato
- Si decide di eseguire una biopsia epatica percutanea

Il caso di Vittorio



- Il referto istopatologico è quello epatite gigantocellulare con presenza di fibrosi portale



Attitudine pratica

1. Sono rassicurato dal risultato della biopsia che conferma l'ipotesi di una epatite neonatale
2. Non sono rassicurato dal risultato della biopsia: l'epatite neonatale è un referto aspecifico: devo assolutamente escludere la possibilità di una atresia biliare
3. Sono parzialmente rassicurato dal risultato della biopsia, ma epatite neonatale da che causa ?



Attitudine pratica corretta

1. Sono rassicurato dal risultato della biopsia che conferma l'ipotesi di una epatite neonatale
2. Non sono rassicurato dal risultato della biopsia: l'epatite neonatale è un referto aspecifico: devo assolutamente escludere la possibilità di una atresia biliare
3. Sono parzialmente rassicurato dal risultato della biopsia, ma epatite neonatale da che causa ?



Il caso di Vittorio

- I medici rassicurano ancora, ma.....
- Inviato e visto in consulenza....
- Importante epatomegalia di consistenza dura !
- Bilirubina totale (ri)umentata a 6.8 mg/dl
- Decisione di minilaparotomia esplorativa....
- Si tratta di ...

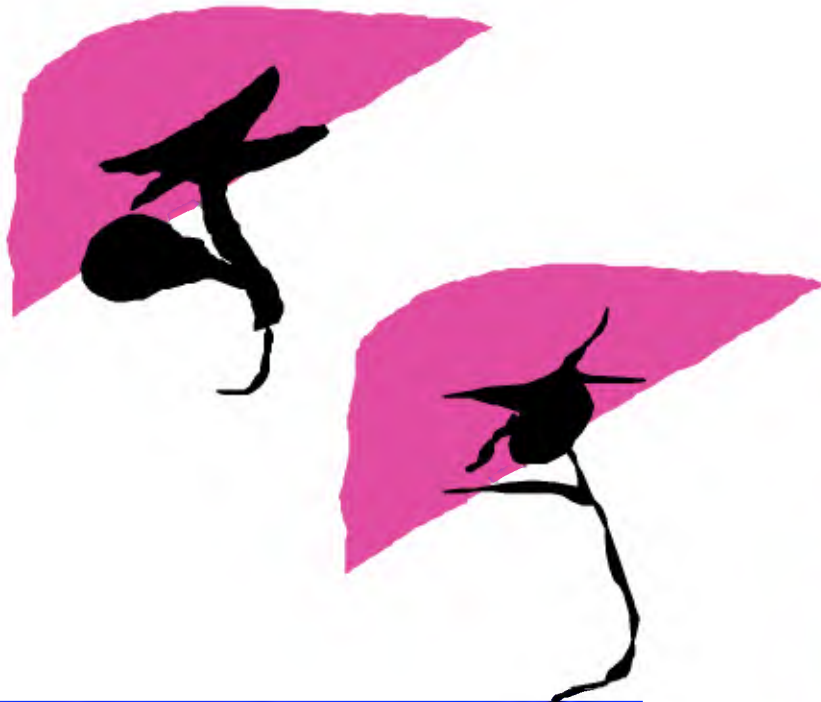


Il caso di Vittorio

- I medici rassicurano ancora, ma.....
- Inviato e visto in consulenza.....
- Importante epatomegalia di consistenza dura !
- Bilirubina totale (ri)umentata a 6.8 mg/dl
- Decisione di minilaparotomia esplorativa....
- Si tratta di ...un' ATRESIA BILIARE !

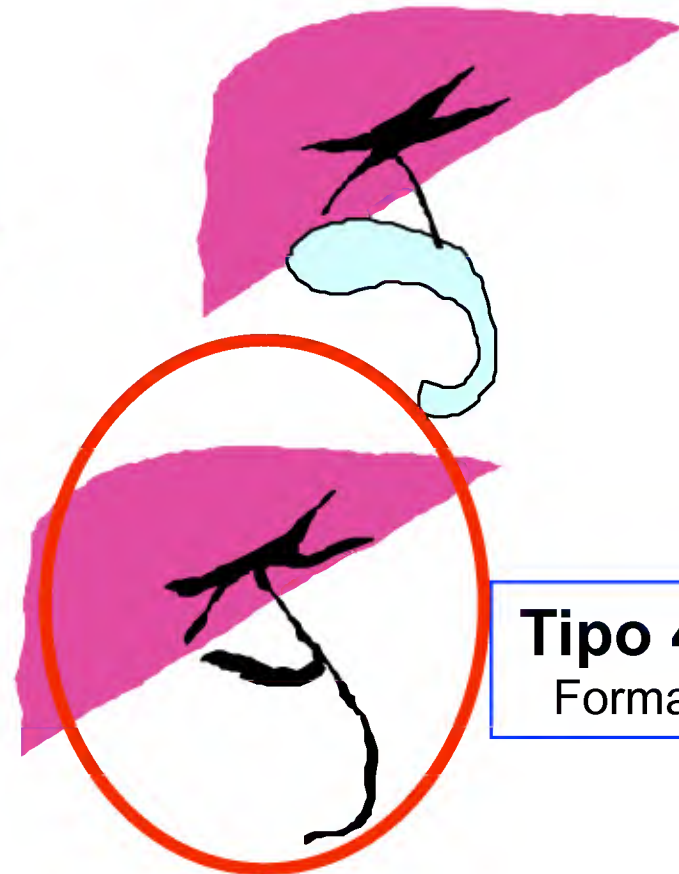
Varietà anatomiche di atresia biliare

Tipo 1: (3%)
Atrésia del coledoco



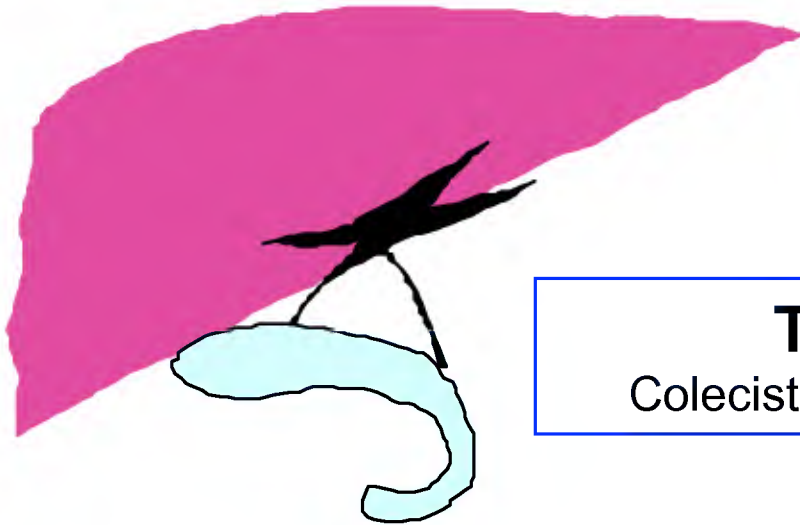
Tipo 2: (6 %)
Cisti ilare comunicante con vie biliari intraepatiche distrofiche

Tipo 3: (19 %)
Colecisti, cistico e coledoco pervi



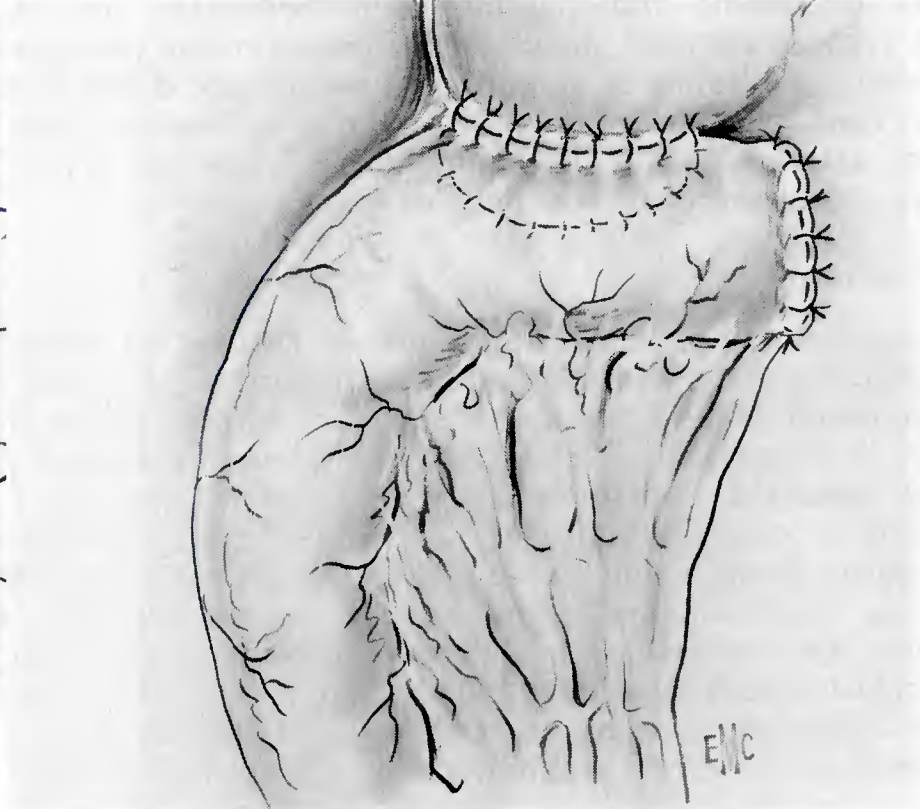
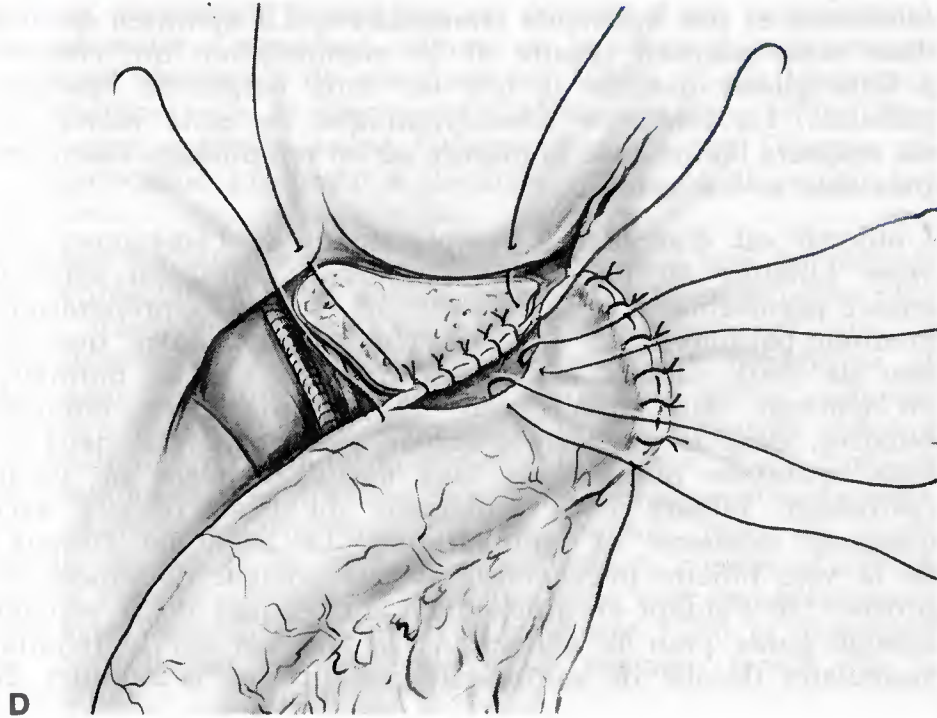
Tipo 4: (72 %)
Forma completa

Vittorio



Tipo 3: (19 %)
Colecisti, cistico e coledoco pervi

Il caso di Vittorio



Epatopartoenterostomia a 63 giorni

Successo chirurgico : bilirubina totale 0.28 mg/dl



Vittorio e le trappole dell' atresia.....

1. Neonato apparentemente sano che cresce bene
2. Iperbilirubinemia che rientra (inizialmente) nei criteri dell'ittero fisiologico
3. Bilirubinemia totale che decresce anche fino a < 4 mg/dl
4. Colecisti visibile all'ecografia
5. (Sovra)Infezione da CMV (frequente in ospedale !)
6. Scintigrafia epatica suggestiva di colestasi intraepatica
7. Istologia di epatite gigantocellulare.....
8. Feci non completamente decolorate



COLESTASI DEL NEONATO

Gli errori da evitare

- 1. Eccedere nella diagnosi di ittero da latte materno.....***trascurando una modesta decolorazione delle feci ed una iniziale ipercromia delle urine*
- 2. Essere rassicurato da una normale crescita in un neonato colestatico .***La crescita di un bambino con atresia biliare è quasi costantemente normale nelle prime settimane di vita*



COLESTASI DEL NEONATO

Gli errori da evitare

3. Considerare la riduzione della bilirubinemia come un argomento a sfavore della diagnosi di atresia

biliare. *Nell' atresia biliare la bilirubinemia all' inizio non è particolarmente elevata (5-7 mg/dl), e può anche transitoriamente ridursi nelle prime 6 settimane di vita*

2. Eccedere nella diagnosi di “epatite neonatale”

- *Questa entità non esiste al di fuori delle fetopatie di natura infettiva ed alle epatiti neonatali etiologicamente correlate ad una infezione da virus epatotropi.*



COLESTASI DEL NEONATO

Gli errori da evitare

5. **Attribuire significato diagnostico ad una sierologia per CMV con presenza di IgM specifiche e viruria.**

- *La sierologia è diagnostica di fetopatia da CMV solo se precoce (nella prima settimana di vita).*
- *Una contaminazione post-natale da CMV in ambiente ospedaliero è frequente , produce una risposta IgM specifica senza che questo evento sia correlabile con la colestasi.*



COLESTASI DEL NEONATO

Gli errori da evitare

6. Essere rassicurato dalla presenza di una colecisti visibile all' ecografia e dalla presenza di normali vie biliari.

- *Circa il 20 % dei casi di atresia biliare ha una colecisti apprezzabile all' ecografia*
- *Nei primi mesi di vita le vie biliari extraepatiche non possono essere identificabili ecograficamente.*
- *Le strutture identificate come biliari sono verosimilmente l'arteria epatica ed i suoi rami.*

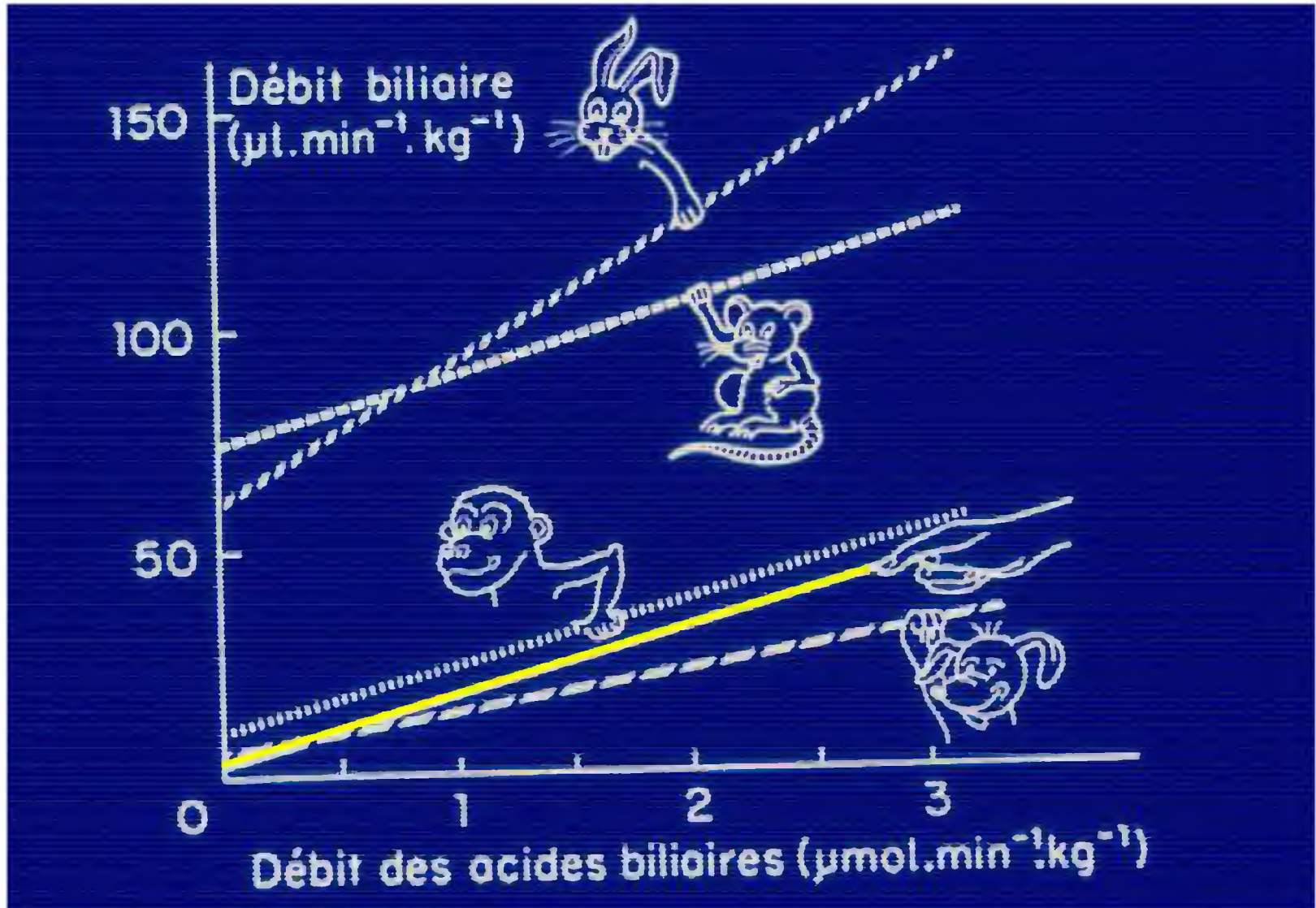


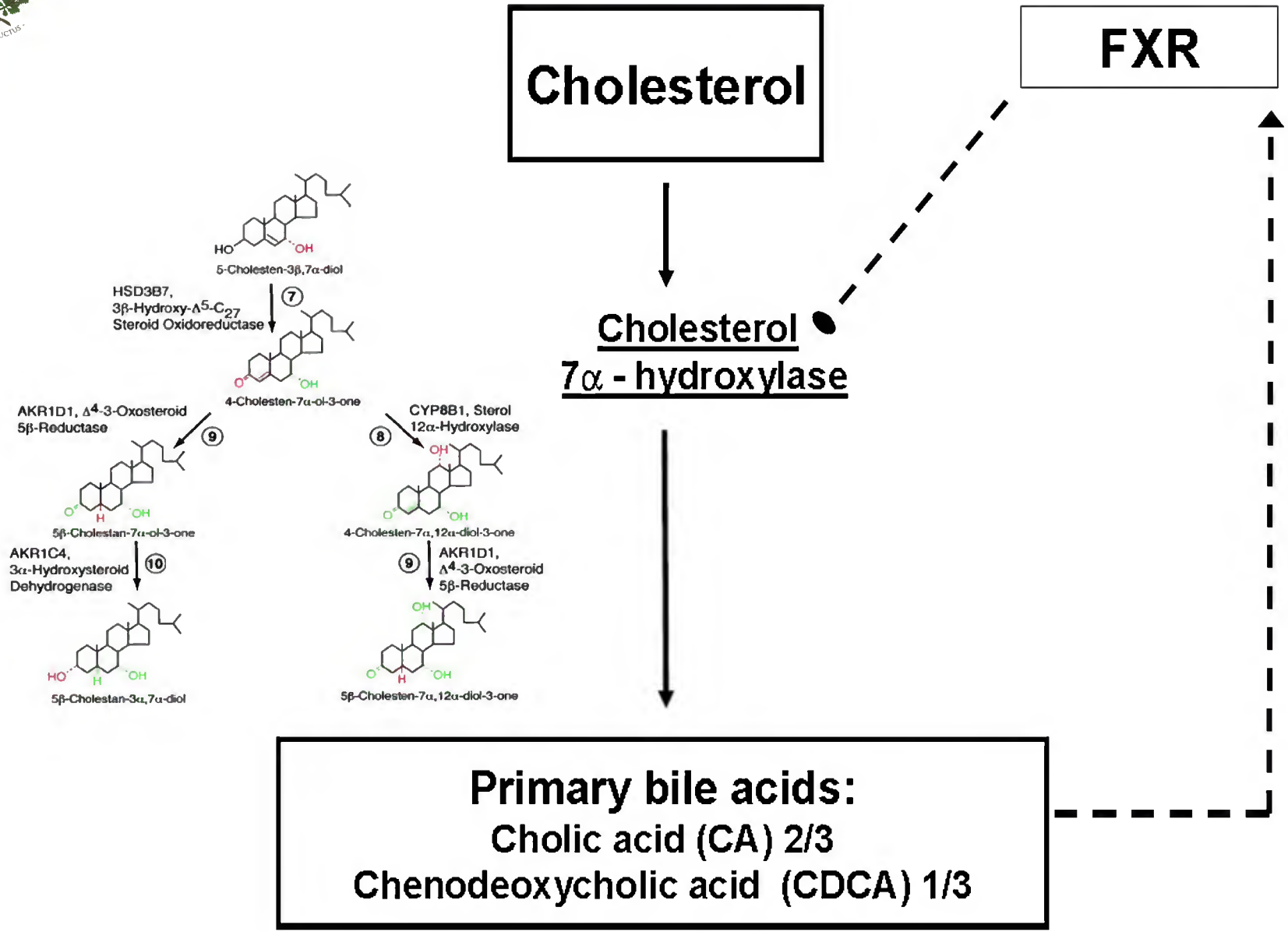
Itteri Colestatici del neonato

The bile runs in the biliary tree

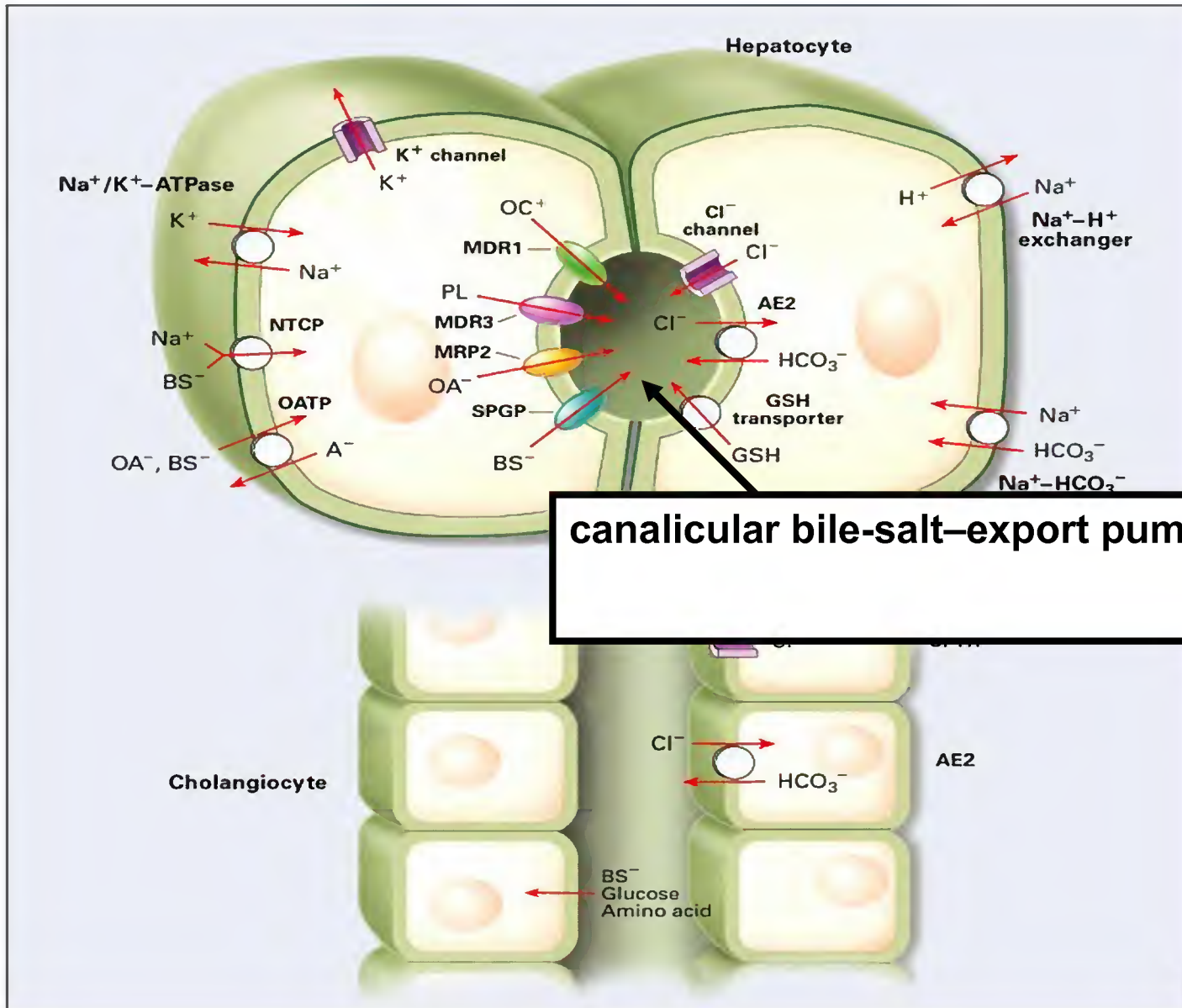


Bile flow is bile acid dependent in Human

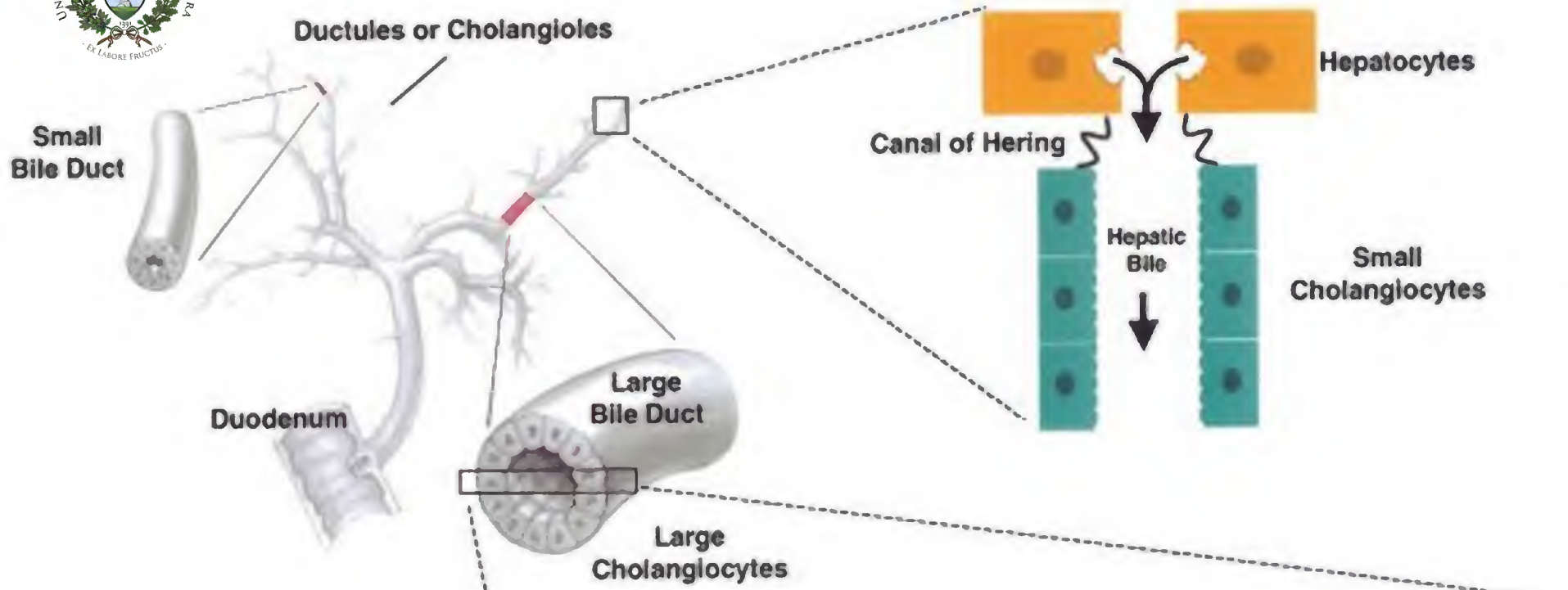




Bile acids transport



Biliary Tree, Cholangiocytes and Ductal Bile Formation



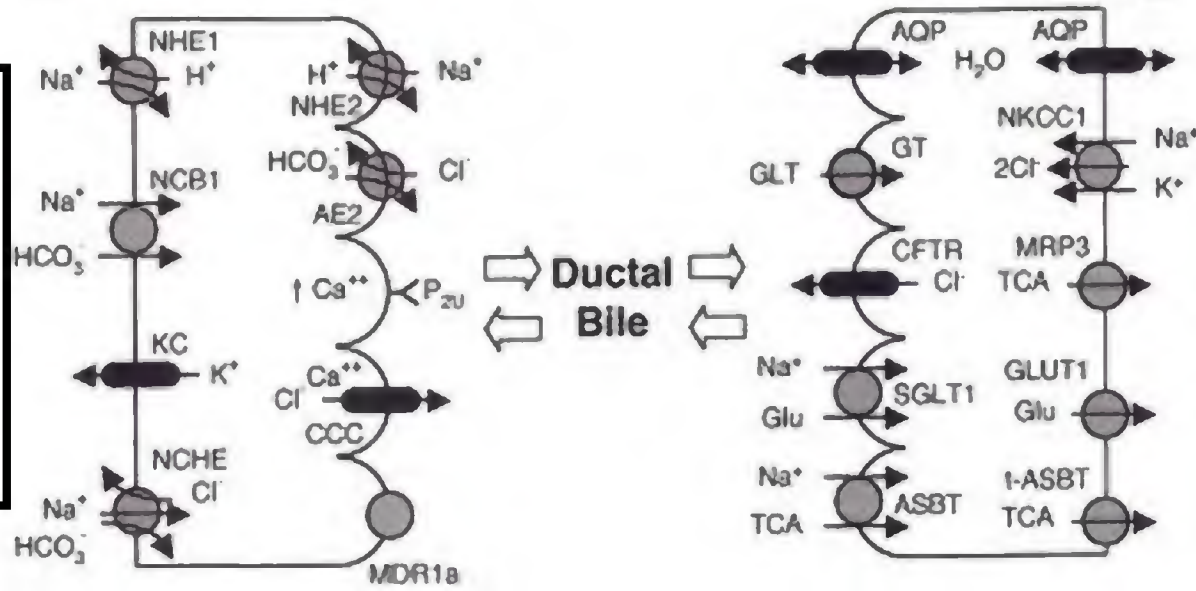
Secrezione biliare

620 ml/giorno

Epatociti 70%

Sali-biliari dipendente +++

Colangiociti 30%





COLESTASI DEL NEONATO

- **Condizione relativamente frequente (1:2500 nati)**
- **Molteplicità di cause**
- **Presenza di condizioni di particolare severità prognostica (trapianto di fegato)**



COLESTASI DEL NEONATO

Definizione

- **Riduzione del flusso biliare con accumulo dei costituenti della bile nel fegato, sangue e tessuti extraepatici**
- **Nelle prime 4-12 settimane**
- **Entità, sede e meccanismo variabile**
- **Danno parenchimale**
- **Malassorbimento biliare**
- **Peculiare suscettibilità (colestasi fisiologica)**



COLESTASI DEL NEONATO

Primo Livello di Intervento

- **Riconoscere precocemente la natura colestatica di un ittero**
- **Prevenire gli incidenti emorragici dovuti a carenza di vitamina K**
- **Sospettare precocemente un' ATRESIA BILIARE davanti ad un quadro clinico suggestivo**
- **Orientare RAPIDAMENTE il neonato verso un Centro di diagnosi e cura con specifiche competenze diagnostico-terapeutiche**

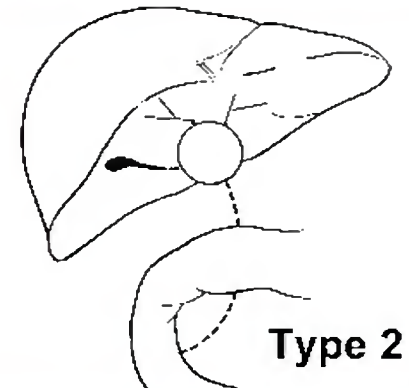
ITTERO COLESTATICO DEL NEONATO

Circostanze di diagnosi: PRENATALE

- **Bassa attività γ GT nel liquido amniotico (18 s.)**
- **Elevata attività γ GT nel sangue fetale**

suggestive di ATRESIA BILIARE

- **Sorveglianza di un reperto ecografico prenatale:**
 - **immagine ipoecogena dell'ilo epatico**
 - **assenza di immagine colecistica**





ITTERO COLESTATICO DEL NEONATO

Circostanze di diagnosi: POSTNATALE

ITTERO NEL PRIMO MESE DI VITA

- **Decolorazione intermittente delle feci**
- **Emorragia** (intracranica) da deficit di vit. K
- **Addome acuto** (perforazione biliare)
- **Infezione batterica**
 - **Pielonefrite**
 - **Colangite rivelatrice di una litiasi**



Una storia spot: Diara

- Ittero neonatale con bilirubina totale max in 3a giornata di 10.5 mg/dl. Allattamento al seno
- Comparsa di decolorazione intermittente delle feci notata a circa 40 giorni di vita.
- Interpellato telefonicamente il pediatra curante: “ il colore delle feci dipende dall'alimentazione materna: « Rassicurazione ».....
- **All'ingresso:** 65 giorni, 5,300 Kg. condizioni generali buone, ittero cutaneo e sclerale, epatomegalia consistenza aumentata milza nei limiti, feci acoliche, urine colorate.



Una storia spot: Diara

Esami eseguiti : GB 15.000/mmc; FL N 21%; L 70 %; Hb 11,3g/dL; PTL 353.000/mmc;

Bilirubina totale/diretta 8.56/5,65 mg/dL; AST 6.4 x N, ALT 3.5 x N; γ GT 13 X N; Acidi biliari 332 mcmol/L, albumina 4,3 g dL attività di protrombina 65%; α 1-antitripsina: 421 mg/dL.

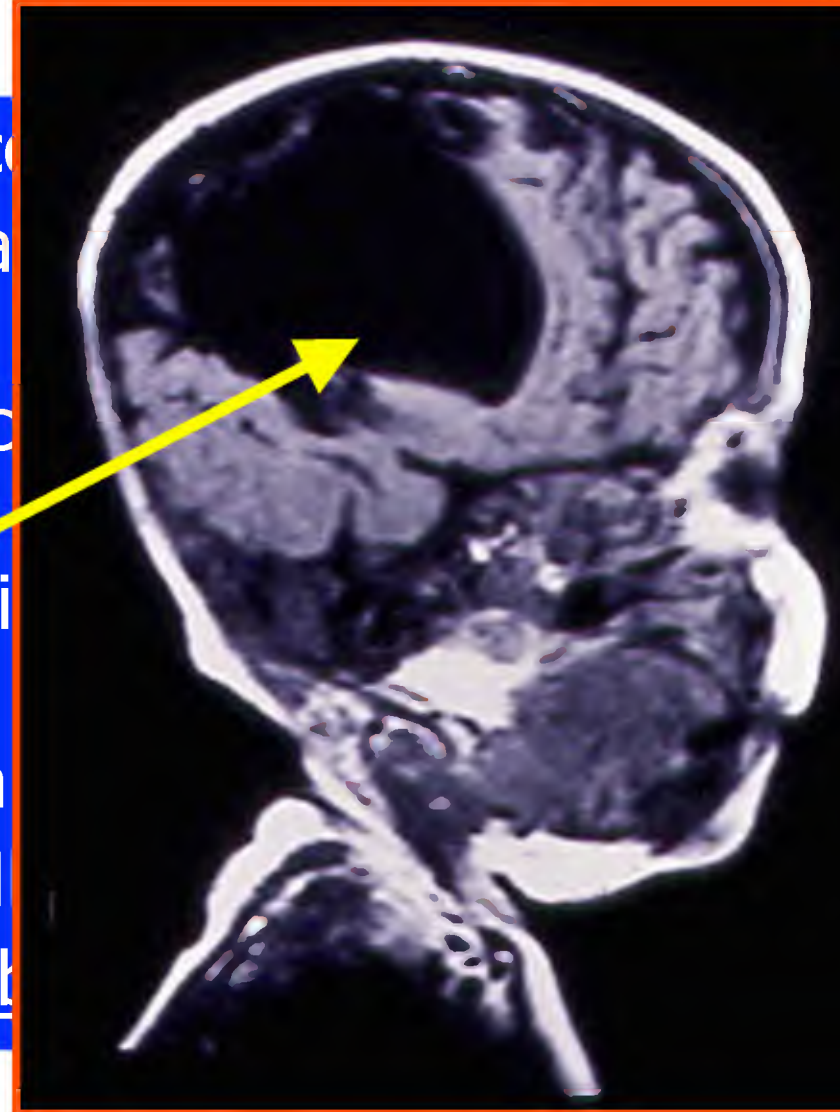
Ecografia epatobiliare dopo digiuno protratto: Colecisti non visualizzata.

Epatoportointerostomia a 70 giorni di vita : Atresia biliare completa; istologicamente: cirrosi diffusa.

Ricolorazione delle feci in 3a giornata post-operatoria

Un'altra storia esemplificativa

- Primogenito di genitori non consanguinei
- Ittero "fisiologico" presente alla nascita
- 10 settimane : irritabilità, accenno alla regressione dell'ittero, ecchimosi
- Bilirubina totale 8.5 mg/dl; di cui 5.5 mg/dl di bilirubina indiretta; ALT 7 x N; γ GT 6 x N
- Crisi convulsiva generalizzata
- Ospedalizzazione : Pallore (Hb 10 g/dl)
- Attività protrombinica indossata



COLESTASI DEL NEONATO

CLINICA Clinica

- **Ittero** cutaneo e sclerale di grado variabile
- **Decolorazione delle feci** (esplorazione rettale)
- **Epatomegalia** (caratteristiche)
- Urine colorate (bilirubinuria)
- Assenza di prurito (nei primi mesi)





COLESTASI DEL NEONATO

Laboratorio

- **Iperbilirubinemia** con predominante quota coniugata (> 1 mg se $BT \leq 5$ mg o > 20 % della BT se > 5 mg/dl)
- **Elevazione degli acidi biliari** (costante?)
- **Normale funzione epatocellulare** (attività protrombinica normale dopo una dose parenterale di vitamina K)
- **Elevazione delle aminotransferasi**
- **Elevazione delle gammaGT** (costante?)



COLESTASI DEL NEONATO

Diagnosi etiologica

★ **Indispensabile**

★ **Urgente**

Necessario distinguere :

- **Ittero colestatico**
- **Ittero da insufficienza epatocellulare**