

# Un caso di diarrea difficile

Martina Vallorani, Veronica Albano,  
Maria Elena Lionetti, Carlo Catassi

SOD di Clinica Pediatrica, Università Politecnica  
delle Marche, Ancona

*Si tratta di diarrea intrattabile?  
Come la trattiamo?*

## Scenario

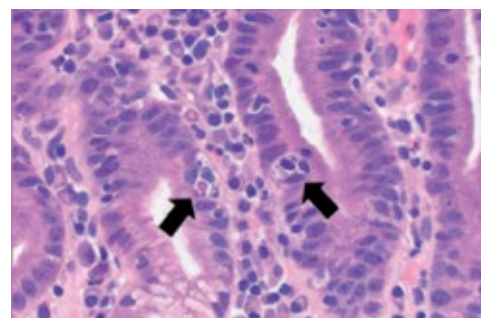
Bambino nato a termine da parto eutocico, PN 3600 gr, buon adattamento alla vita extrauterina e periodo neonatale fisiologico. Allattamento materno esclusivo fino al VI mese con successivo avvio dell'alimentazione complementare. All'età di 7 mesi episodio di rialzo febbrile (TC 39 °C) della durata di 48 ore, associato alla comparsa di alvo diarroico (8-12 evacuazione/die di feci semiliquide verdastre, con tracce ematiche). Per la persistenza dell'alvo diarroico, calo ponderale di 1 kg e scadimento delle condizioni cliniche generali dopo 18 giorni il bimbo giunge alla nostra attenzione.

## Decorso clinico

All'ingresso in reparto le condizioni generali apparivano scadute con segni di disidratazione di grado moderato. Veniva avviata un'adeguata reidratazione endovenosa con soluzione gluco-salina e proseguito allattamento materno esclusivo. Per la persistenza di alvo diarroico (10-12 scariche/die di feci liquide) con inappetenza ingravescente e ulteriore calo ponderale veniva effettuato tentativo di alimentazione con formula amminoacidica senza miglioramento per cui veniva avviata NPT con risposta parziale, ripristino di adeguato stato di idratazione e minima riduzione del numero di evacuazioni. Gli esami di approfondimento diagnostico evidenziavano: positività di enterovirus RNA (coxsackievirus A6) su feci e CMV-DNA su sangue ed urine, ipogammaglobulinemia (IgG<140 mg/dl v.n 522 +/-118), calprotectina fecale di 237 mg/kg ed indici di flogosi solo lievemente aumentati. Alla luce del quadro di diarrea secretiva intrattabile venivano eseguite EGDS e colonscopia con evidenza istologica di: atrofia dei villi, infiltrato linfo-plasmacellulare della lamina propria a livello duodenale, presenza di corpi apoptotici (figura 1) ed esclusione di infezione intestinale da CMV. Il binomio

ipogammaglobulinemia-diarrea cronica portava ad indagare anche forme di immunodeficienza a coinvolgimento intestinale escluse mediante i vari test eseguiti (tipizzazione linfocitaria, TRECs, CRECs, citofluorimetria della popolazione linfocitaria mediante marcatura con CFSE, espressione di perforina, autoimmunità, analisi molecolare gene IL10RA e FOXP3). In considerazione dell'esclusione di forma di immunodeficienza primitiva, di diarrea ad esordio precoce e all'evidenza del quadro istologico (seppur in assenza di positività degli anticorpi anti-enterocita) veniva posta diagnosi di Enteropatia Autoimmune (EA). Veniva quindi proseguita NPT con avvio di trattamento con 6-metilprednisolone e a distanza di un mese aggiunta del tacrolimus con ottenimento di feci più formate ed un out-put fecale stazionario (40-60 gr/kg/die) (figura 2). All'età di 14 mesi di vita, alla sospensione della terapia cortisonica, si eseguiva rivalutazione endoscopica con evidenza di flogosi persistente per cui veniva aggiunto un secondo immunosoppressore (azatioprina). All'età di 18 mesi il quadro si complicava con una sepsi da Candida per cui veniva temporaneamente sospesa la terapia immunosoppressiva. Alla risoluzione dell'evento acuto si osservava progressiva riduzione del numero delle evacuazioni ed emissione di feci più formate. A distanza di un mese dall'evento settico si eseguiva la 3° rivalutazione endoscopica (in paziente fuori trattamento) che mostrava una pressoché normalizzazione del quadro duodenale (figura 3) con persistenza di flogosi di lieve entità a livello del colon. Per la persistenza della flogosi si reintroduceva l'azatioprina mediante formula elementare ben tollerata fino a costituire il 100% del fabbisogno nutrizionale. Durante il successivo follow-up l'alvo si è sempre mantenuto regolare per cui all'età di 24 mesi si è tentata una reintroduzione alimentare. All'introduzione del riso episodio di FPIES (*Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome*) per cui si decideva di reintrodurre gradualmente alimenti dal basso potere antigenico in ambiente ospedaliero protetto tutti ben tollerati. Eseguita rivalutazione endoscopica con persistenza di flogosi cronica per cui prosegue trattamento con azatioprina.

Figura 1. Immagine di corpo apoptotico.



## Commento

Le diarree croniche ad esordio precoce rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate dall'aumento persistente (>2-3 settimane) dell'out-put fecale, ad esordio nei primi mesi di vita (entro l'anno). A seconda dei meccanismi patogenetici sottostanti possono essere classificate in quattro grandi gruppi con caratteristiche cliniche peculiari: difetti della digestione e dell'assorbimento dei nutrienti e elettroliti, difetti della differenziazione e polarizzazione dell'enterocita, difetti della differenziazione delle cellule neuroendocrine e infine forme da difetto dell'omeostasi immunitaria intestinale. Un adeguato percorso diagnostico risulta dirimente nel corretto inquadramento dell'eziologia della diarrea. All'anamnesi è importante indagare l'etnia, la consanguineità o casi analoghi; nella storia prenatale e perinatale dobbiamo ricercare elementi come poli-dramnios, dilatazione anse intestinali, IUGR, infezioni materne, ittero o calo ponderale. L'esame obiettivo deve mirare alla ricerca di segni specifici patognomonicamente di alcune patologie come acrodermatite (acrodermatite enteropatica), linfangectasia

## TEST

1) In un bambino con diarrea e disidratazione medio-severa qual è l'iniziale approccio terapeutico?

- a. Terapia reidratante tramite sondino nasogastrico
- b. Terapia reidratante e.v. con eventuale correzione degli squilibri elettrolitici
- c. Terapia con antiseptico
- d. Dieta con latte delattosato

2) In un bambino con diarrea secretiva intrattabile quali indagini diagnostiche effettuereste?

- a. Esami emato-chimici, esami su feci (coprocultura, parassitologico ecc) e studio della funzionalità immunitaria
- b. Esami strumentali (ecografia addome)
- c. EGDS + Colonscopia
- d. a+b+c

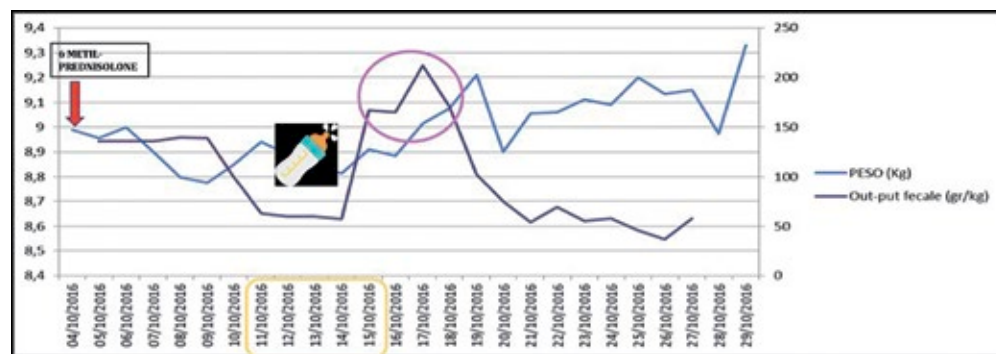
3) In un bambino con diagnosi di EA quale trattamento avviereste?

- a. Nutrizione enterale con formula elementare
- b. Nutrizione parenterale totale
- c. Nutrizione parenterale totale + steroide
- d. Nutrizione parenterale totale + steroide + Immunomodulante

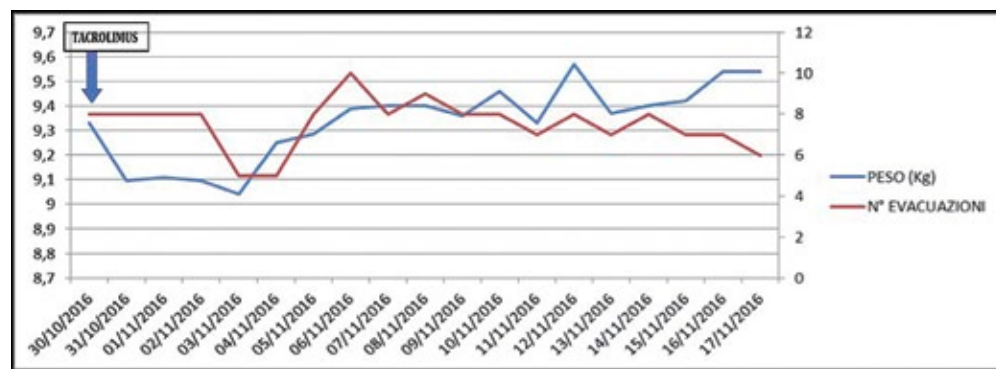




**Figura 2.** Iniziale risposta al trattamento cortisonico e successivo aumento dell'out-put fecale al tentativo di rialimentazione per via orale.

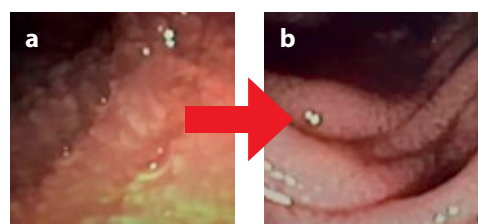


Stazionarietà del quadro clinico all' avvio del 2° immunosoppressore.



sia, accessi perianali (deficit IL-10), facies particolari (sindrome trico-epato-enterica) eritrodermia e desquamazione cutanea (sindrome di Omen). Il percorso diagnostico prevede inoltre una valutazione delle caratteristiche della diarrea: necessità di quantizzare l'out-put, elementi associati (sangue, muco, aspetto untuoso, acquose o acide), stabilire se diarrea di tipo osmotico o secretiva. Per quest'ultimo punto gli elementi che discriminano la forma di diarrea osmotica da quella secretiva sono per lo più una riduzione dell'out-put fecale di risposta alla prova del digiuno, un aumento del GAP-anionico, la presenza di sostanze riducenti nelle feci e un ph fecale <5,5. Altri test che possiamo effettuare su feci sono il dosaggio alfa-1 antitripsina (enteropatia associata a protido-dispersione), steatocrito (malassorbimento di grassi) e la calprotectina fecale (enteropatia infiammatoria). Gli esami ematici possono aiutarci a defi-

**Figura 3.** a) Atrofia villi (I endoscopia), b) normalità dei villi (III endoscopia).



nire l'eziologia mediante la ricerca specifica di autoanticorpi, indici di flogosi, valutazione dello stato immunitario del soggetto (tipizzazione linfocitaria, immunoglobuline, burst dei neutrofili) per escludere immunodeficienze con interessamento gastro-intestinali e per definire lo stato nutrizionale del paziente (emocromo, proteine, oligoelementi, vitamine). Nelle forme di diarrea secretiva/infiammatoria (raramente nell'osmotica) è necessaria la valutazione endoscopica (EGDS e ileocolonscopia) con analisi macroscopica, istologica, microscopia elettronica ed eventuali colorazioni specifiche sulla base del sospetto clinico. All'istologia una morfologia normale si associa per lo più a forme da difetto della digestione e assorbimento intestinale mentre l'atrofia intestinale deve orientarci verso forme autoimmuni, malattie da inclusione dei microvilli, enteropatie tufting, ecc. Aspetti istologici peculiari sono spesso diagnostici per le specifiche forme di diarrea: l'assenza di plasmacellule può essere suggestivo di immunodeficienze, l'infiltrato di istiociti LP suggestivo di disordini metabolici, corpi apoptotici può indirizzare verso un' enteropatia autoimmune, la

presenza di granulomi deve far pensare a CGD e IBD. Nell'effettuare le indagini genetiche dobbiamo considerare gli elementi a nostra disposizione: se siamo di fronte ad un fenotipo chiaro è opportuno richiedere l'analisi del singolo gene, se le caratteristiche fenotipiche non sono ben definite possiamo richiedere l'analisi di un pannello di geni o la WES (*Whole Exome Sequencing*) o WGS (*Wide Genomw Sequencing*). Le possibilità terapeutiche risultano in parte specifiche sulla base dell'eziologia sottostante (dieterapia, farmaci antisecretivi, trapianto di intestino, steroidi, immunosoppressori fino al TMO) ma tutte le diverse forme necessitano di un'ottimizzazione dello stato nutrizionale mediante NPT. Il caso descritto appare affascinante per la rarità della patologia, la complessità terapeutica al fine di ottenere una stabilità clinica e la gestione degli eventi acuti intercorrenti (sepsi da CVC, reazioni agli alimenti). Effettuare una precisa e rapida diagnosi di una forma di diarrea immuno-mediata garantisce di fatto una migliore gestione terapeutica mentre la prognosi rimane a tutt'oggi incerta. Per la diagnosi di EA è necessario soddisfare la presenza di 6 criteri diagnostici: diarrea cronica (>6 sett) con malassorbimento, atrofia parziale o completa dei villi del piccolo intestino, linfocitosi nella profondità delle cripte, presenza di corpi apoptotici, minima linfocitosi intra-epiteliale e l'esclusione di altre cause di atrofia dei villi e di immunodeficit severo. Il trattamento si svolge su due piani: da una parte il supporto nutrizionale mediante NPT e dall' altro l'impiego di terapia immunosoppressiva (cortisonici, tacrolimus, ciclosporina, azatioprina) impiegata sia per la fase di induzione che di mantenimento della remissione.

**Il commento dell'esperto**

**Simona Gatti - Scuola di Specializzazione in Pediatria. Dipartimento della Clinica Pediatrica, Università Politecnica delle Marche, Ancona**

Le forme di diarrea cronica ad esordio precoce (VEO) sono forme gravi di diarrea ma ad oggi molte di esse non vengono più definite "intrattabili". La prognosi per le forme da difetto di assorbimento e trasposto dei nutrienti è buona se viene instaurato un corretto trattamento dietetico. Per le forme di diarrea secretiva necessità di NPT (per insufficienza intestinale) spesso a vita. Forme infiammatorie/IBD-like necessitano di valutazione immunologica, inquadramento genetico per eventuale opzione trapiantologica (TMO).

Le risposte alle domande sono: 1-b, 2-d, 3-d

**PubMed**

- Montalto M, D'Onofrio F, Santoro L, Gallo A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1029-36.
- Ruemmele F M, Brousse N, Goulet O. Autoimmune enteropathy: molecular concepts. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:587-91.
- Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:380-5.
- Kellermayer R, Shulman R J Overview of the causes of chronic diarrhea in children in resource-rich countries. Retrieved December 6, 2017, from [www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-chronic-diarrhea-in-children-in-resource-rich-countries](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-chronic-diarrhea-in-children-in-resource-rich-countries)