

Il danno epatico da farmaci nel bambino

GIUSEPPE MAGGIORE¹, SILVIA NASTASIO¹, FRANCESCO CIRILLO², MARCO SCIVERES²

¹Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Divisione di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale Universitario Santa Chiara, Pisa

²Epatologia e Trapianto di Fegato Pediatrico UPMC - Ismett, Palermo

Se ne parla troppo e a sproposito (nell'immaginario collettivo) o troppo poco quando i farmaci possono essere realmente la causa di un danno epatico a volte grave (sino all'insufficienza epatica). Deve essere mantenuto un elevato indice di sospetto, che parta da una conoscenza adeguata del problema.

Il danno epatico da farmaci (DILI, acronimo di *Drug Induced Liver Injury*) è la principale forma di reazione avversa a farmaci nell'uomo, che più spesso espone al rischio di esito fatale e di trapianto di fegato. Il DILI rappresenta un problema di crescente rilievo per l'intero governo della salute pubblica anche perché costituisce il principale motivo di ritiro dal mercato di farmaci già in commercio e uno dei principali ostacoli allo sviluppo di nuovi farmaci.

Lo scenario clinico del DILI può variare da modeste e asintomatiche alterazioni degli enzimi epatici fino a quadri di danno epatico sintomatico di gravità variabile fino all'insufficienza d'organo.

La patogenesi del DILI include sia una forma di epatotossicità diretta (solo il 5% dei casi), dose-dipendente e prevedibile, sia un danno di tipo idiosincrasico, dose-indipendente, non prevedibile, che può svilupparsi a ogni età, in qualsiasi individuo e nei confronti di qualunque farmaco. Questa reazione può avere un *decorso acuto*, e quindi recedere alla sospensione del farmaco, o *cronico*, persistendo anche mesi dopo la sospensione del farmaco sospetto o, addirittura, dando luogo a una malattia autoimmune che si autoalimenta. Il danno può svilupparsi prevalentemente nei confronti dell'epatocita (DILI di *tipo epatitico*), del colangiocita (DILI di *tipo biliare*), o di entrambe le componenti parenchimali epatiche (DILI di *tipo misto*). Il marca-

DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN CHILDHOOD

(*Medico e Bambino* 2012;31:508-513)

Key words

Drug-induced liver injury, Acute liver failure, Drug-induced acute liver failure

Summary

Drug-induced liver injury (DILI) is the most common drug adverse event. Although DILI in paediatric age is relatively rare, it accounts for 20% of acute liver failure. Pathogenetic mechanisms are mostly idiosyncratic and therefore unpredictable and they mimic all forms of acute and chronic hepatobiliary diseases. Diagnosis can be difficult and a high degree of suspicion should be maintained. The most common drugs leading to DILI are acetaminophen, with a dose-dependent liver toxicity, anti-tuberculosis drugs, central nervous system agents, and anti-neoplastic drugs. Recently synthetic psychoactive drugs (Ecstasy) and herbal and dietary supplements have an increasing role in adolescent DILI.

tore biologico delle forme epatiche, che rappresentano più del 50% dei casi, è rappresentato da un aumento isolato delle aminotransferasi; nelle forme biliari l'incremento riguarda prevalentemente le gammaglutamil-transpeptidasi, mentre nelle forme miste l'aumento concerne entrambi i marcatori di epatocolangiolisi¹.

Le reazioni avverse di tipo dose-dipendente sono generalmente il risultato di una necrosi epatocellulare causata direttamente dal farmaco o, nella maggioranza dei casi, dai suoi metaboliti e si manifestano entro poche ore o giorni dalla somministrazione. Le reazioni idiosincrasiche invece si sviluppano solitamente dopo un periodo di latenza intermedio (1-8 settimane) o lungo (1-12 mesi) e possono essere il risultato di un'ampia varietà di meccanismi che riproducono, in pratica, l'intero spettro del danno epatico: da quel-

lo immunomediato all'inibizione diretta di alcune proteine di trasporto biliare al danno metabolico-mitocondriale. Nel bambino il DILI è più raro che nell'adulto, in ragione anche della minore esposizione ai farmaci propria dell'età pediatrica, anche se un DILI è responsabile, negli USA, del 20% circa dei casi di insufficienza epatica acuta (IEA) in età pediatrica².

EPATOTOSSICITÀ INTRINSECA DI UN FARMACO: IL MODELLO DEL PARACETAMOLO

Il DILI da epatotossicità diretta è dose-dipendente e di gravità variabile fino all'insufficienza epatica acuta. L'IEA è definita, nell'adulto, dallo sviluppo di una encefalopatia entro 8 settimane dall'esordio di sintomi/segni di compromissione epatica (abituamente l'insor-

genza di un ittero) in un paziente senza evidenza di pregresso danno epatico. Nel bambino, e in particolare nei primi due anni di vita, l'encefalopatia è abitualmente tardiva e quindi l'IEA è meglio definita dallo sviluppo improvviso di una coagulopatia severa (INR tra 1,5 e 2), non correggibile dalla somministrazione parenterale di vitamina K, accompagnata da segni clinici e di laboratorio suggestivi di malattia epatobiliare ed eventualmente da encefalopatia. Se l'IEA è correlabile, con elevata probabilità, all'assunzione di un farmaco, si parla di IEA da farmaco (*drug induced acute liver failure* o DIALF).

Nell'adulto, i farmaci sono responsabili di almeno la metà dei casi di IEA e di questi oltre il 75% sono legati all'assunzione di paracetamolo. Il paracetamolo è il farmaco più comunemente impiegato, a ogni età, per il trattamento della febbre e del dolore. Sebbene sia considerato possedere un buon profilo di sicurezza, il suo indice terapeutico è alquanto ristretto; un sovradosaggio può essere responsabile di epatotossicità anche letale. La soglia di tossicità del paracetamolo è stimata in 150 mg/kg/die; la dose media in caso di IEA è abitualmente superiore (183 mg/kg/die) con tuttavia un intervallo di variabilità assai ampio, variando da 19,2 a 734,1 mg/kg/die e comprendendo quindi anche dosi terapeutiche del farmaco. I meccanismi della epatotossicità del paracetamolo sono illustrati nella *Figura 1* e sono criticamente legati alla disponibilità epatica di glutazione. Va segnalato che, sebbene il paracetamolo sia un farmaco storicamente utilizzato in Occidente a scopo suicida, anche in ragione della sua disponibilità "da banco", in circa la metà dei casi di IEA dell'adulto, l'intossicazione da paracetamolo è riportata essere di natura non intenzionale.

La diagnosi di sovradosaggio intenzionale di paracetamolo va posta sulla storia clinica e sul riscontro di una paracetamolemia elevata (*Figura 2*). In caso di sovradosaggio non intenzionale, la diagnosi è più difficile in quanto la paracetamolemia può non essere diagnostica, specialmente in caso di dosaggio tardivo, con la conseguenza di una possibile sottostima del ruolo del

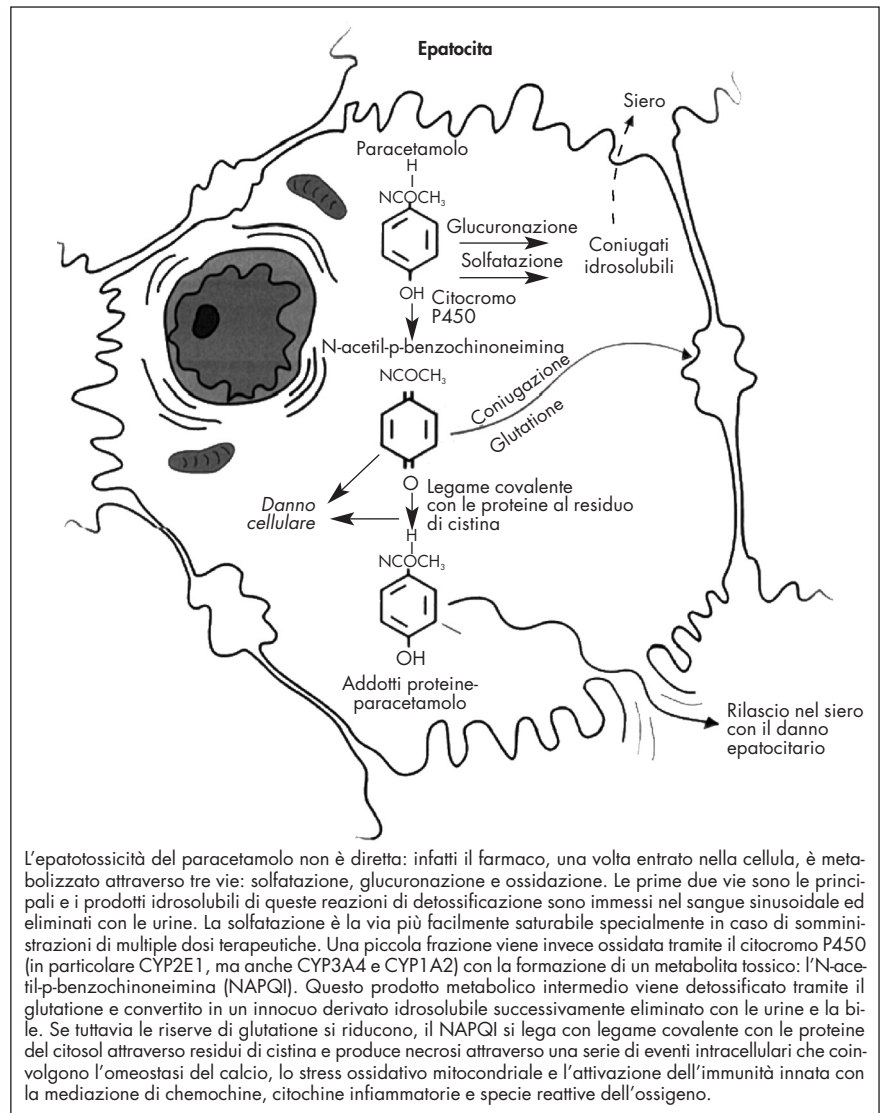


Figura 1. Rappresentazione schematica del metabolismo del paracetamolo. Da voce bibliografica 3, modificato.

paracetamolo e con il rischio di un ricorso tardivo al trattamento salva-vita con N-acetilcisteina. La recente disponibilità del dosaggio ematico degli addotti di cisteina-paracetamolo (*acetaminophen-cystein adducts*), marcatore sensibile e specifico di epatotossicità da paracetamolo, in quanto persiste in circolo fino a 7 giorni dall'esordio dei sintomi, ha permesso, nell'adulto, di attribuire al paracetamolo una quota non trascurabile (18%) di IEA da causa non determinata^{3,4}.

Negli USA il paracetamolo è la prima causa identificabile di IEA in età pediatrica, responsabile del 14% circa dei

casi e di oltre il 20% delle IEA in pazienti con età > 3 anni. Altri farmaci possono essere poi responsabili di un ulteriore 5% delle IEA del bambino per un totale di circa il 20%. Anche in età pediatrica, grazie ai succitati addotti cisteina-paracetamolo, è stato possibile confermare i dati dell'adulto e attribuire al paracetamolo un 12,5% delle IEA di natura indeterminata e di un ulteriore 9,6% di IEA attribuite ad altre cause⁵. Il paracetamolo ha quindi un ruolo rilevante come responsabile di danno epatotossico nel bambino, anche se va ricordato che una IEA da paracetamolo, se diagnosticata precocemente, può

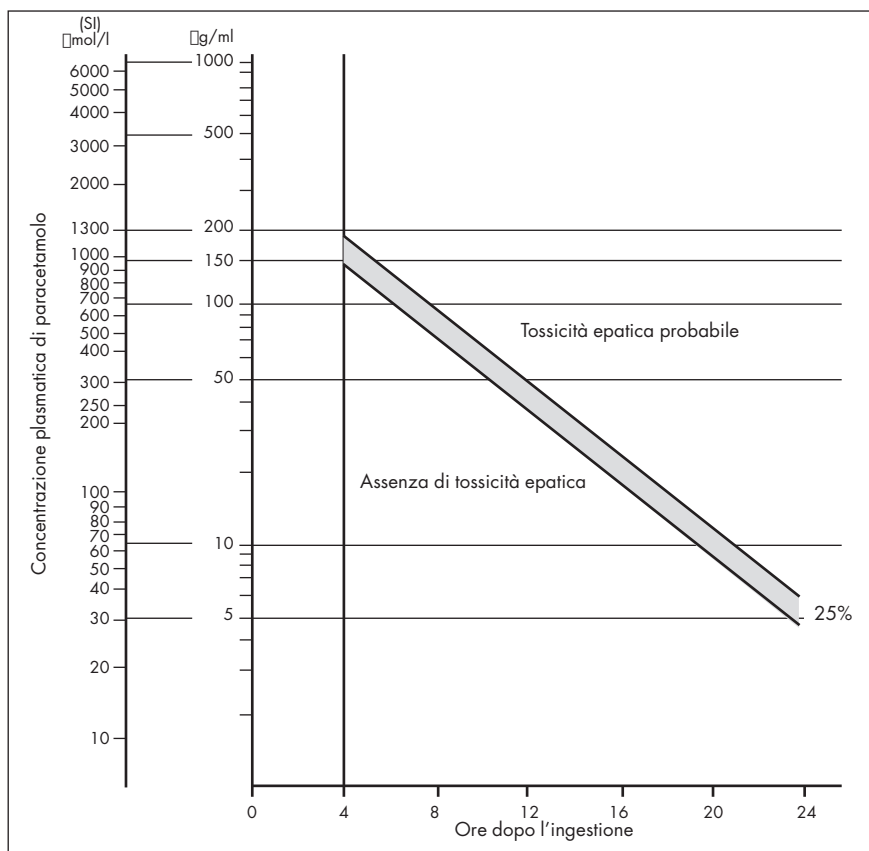


Figura 2. Nomogramma di Rumack-Matthew. Correlazione tra paracetamolemia e tempo dall'assunzione dell'ultima dose ai fini della conferma del sospetto diagnostico.

avere una prognosi eccellente, grazie alla disponibilità di uno specifico antidoto, la N-acetilcisteina. Un trattamento precoce con questo farmaco comporta infatti una sopravvivenza nel 96% dei casi, con una sopravvivenza con il fegato nativo (quindi senza necessità di dover ricorrere al trapianto di fegato) del 94%. Prognosi meno favorevole hanno invece le IEA da farmaci non-paracetamolo (es. acido valproico, propiltiouracile) alla cui base sono invece reazioni di tipo idiosincrasico. In questi casi la sopravvivenza globale è del 69%, di cui solo il 41% con fegato nativo².

Se un sovradosaggio di paracetamolo può essere responsabile di IEA, più controverso è che una epatotossicità grave possa svilupparsi in seguito all'assunzione di dosi terapeutiche di farmaco, come anche recentemente segnalato⁶. Inoltre, non esiste uniformità di opinioni riguardo alla dose terapeutica del paracetamolo in età pediatrica; nel Regno Unito la dose con-

sigliata è infatti di 10 mg/kg, eventualmente ripetibili ogni 4 ore fino a un massimo di 4 dosi giornaliere (cioè fino a 40 mg/kg/die), mentre negli Stati Uniti (anche se la *Food and Drug Administration* ha suggerito di ridurre la dose raccomandata) la dose è di 15 mg/kg, ripetibile ogni 4 ore per un massimo di 4 dosi (fino cioè a 60 mg/kg/die).

I principali fattori di rischio identificati per lo sviluppo di una IEA da paracetamolo⁷ sono:

- una dose giornaliera ≥ 90 mg/kg
- una durata di esposizione > 3 giorni
- una età < 2 anni
- una dose totale assunta > 400 mg/kg
- l'utilizzo di confezioni di paracetamolo destinate all'adulto.

Nonostante ciò, due revisioni sistematiche della letteratura^{8,9} di cui una recente⁹, considerando come terapeutica una dose orale o endovena ≤ 75 mg/kg/die e comunque < 4 g/die o una dose per via rettale ≤ 100 mg/kg/die e

comunque < 5 g/die, riportano un rischio trascurabile di sviluppo di IEA $< 0,01\%$. Eventuali casi di IEA senza apparente sovradosaggio di paracetamolo, comunque assai rari, potrebbero essere spiegati sia dall'espressione polimorfica, geneticamente determinata, degli enzimi coinvolti nel catabolismo del paracetamolo che dalla presenza di mutazioni eterozigotiche della glutatione-sintetasi che, limitando la disponibilità di detossificazione da parte del glutatione, possono eventualmente determinare condizioni favorevoli. Va ancora ricordato che la somministrazione endovenosa precoce (entro 16 ore, al massimo 24 ore) di N-acetilcisteina (abituamente 100 mg/kg/24 h) è un efficace antidoto in caso di epatotossicità da paracetamolo e produce generalmente un rapido miglioramento degli indici di necrosi epatica e della funzione epatocellulare. L'uso di N-acetilcisteina è stato recentemente esteso anche alle IEA non correlate all'assunzione di paracetamolo, con risultati confortanti sia nei confronti del danno epatico su fegato nativo che con una significativa migliore sopravvivenza dopo trapianto di fegato rispetto ai controlli¹⁰.

IL DILI IDIOSINCRASICO

Anche se raro (incidenza da 1:10.000 a 1:100.000 individui che prendono un determinato farmaco), questo tipo di danno epatico da farmaco ha un'incidenza, nell'adulto, di circa 10-15 casi per 100.000 pazienti¹¹ e si associa a una mortalità non trascurabile (circa il 10% dei pazienti sintomatici).

Alcuni studi stimano che un DILI idiosincrasico rappresenti dal 6% all'8% di tutte le cause di danno epatico nell'adulto¹¹. Si tratta di reazioni imprevedibili scatenate principalmente dalla concomitanza con fattori predisponenti di tipo genetico e ambientale (alcol, virus), di difficile diagnosi e quindi potenzialmente sottostimate, anche perché possono manifestarsi a distanza di tempo dall'assunzione del farmaco, generalmente dopo 1-3 mesi e fino a 12 mesi dopo!

Per quanto riguarda i fattori predisponenti di tipo genetico, è stato dimo-

strato che i polimorfismi genetici degli enzimi implicati nell'attivazione e detossificazione di farmaci a metabolismo epatico determinano almeno in parte l'entità dello stress cellulare spiegando quindi, parzialmente, le differenze interindividuali nella suscettibilità al DILI¹².

Recentemente, inoltre, è stato suggerito che anche il DILI idiosincrasico, per quanto imprevedibile, abbia una certa correlazione con la dose di farmaco somministrata. In particolare, è stato visto che farmaci responsabili di danno epatico grave vengono somministrati a dosi superiori ai 50 mg/die suggerendo quindi, per il DILI idiosincrasico severo, una certa dose-dipendenza¹³. Oltre a ciò anche il grado di metabolismo epatico è importante; infatti, farmaci con un metabolismo epatico superiore al 50% determinerebbero un aumento delle ALT (> 3 volte) e una insufficienza epatica con frequenza significativamente maggiore rispetto ai farmaci con minor metabolismo epatico¹⁴.

Le reazioni idiosincrasiche possono manifestarsi con *diversi quadri clinici*: necrosi acuta epatocellulare, epatite acuta, steatosi, colestasi con o senza epatite, epatite cronica, cirrosi, colestasi cronica, sindrome di Budd-Chiari.

Un ampio spettro di farmaci¹⁵ possono essere responsabili di DILI e tra questi maggiormente: gli antimicrobici (45,5%), i farmaci antiepilettici e psicotropi (15%), i farmaci antinfiammatori, ma anche i farmaci "da banco", quali gli "integratori", i fitoterapici e le cosiddette "erbe cinesi"¹⁶. La quota di DILI attribuibile a integratori dietetici (nella maggioranza dei casi utilizzati allo scopo di perdere peso e/o di scolpire i muscoli) è in costante aumento, ed è attualmente stimabile, negli USA, nel 9% del totale¹¹. Il DILI con meccanismo idiosincrasico ha un rischio di una possibile evoluzione in cronicità, nonostante la sospensione del farmaco, stimabile nel 14% dei casi¹⁵.

I meccanismi patogenetici¹⁶ sono molto variabili; i principali sono:

- **Danno da tossicità mitocondriale.** I mitocondri hanno un ruolo centrale nel danno epatico da farmaci. Il danno si esplica attraverso la formazione di metaboliti reattivi che provocano una

tossicità diretta o un danno immunomediato alla membrana del mitocondrio. Il farmaco può sequestrare il coenzima A, può inibire gli enzimi della β -ossidazione, il transfer degli elettroni lungo la catena respiratoria o la ATP-sintetasi. Si sviluppa allora nell'epatocita una steatosi microvescicolare con riduzione del numero dei mitocondri. Gli esami di laboratorio mostrano iperammoniemia, ipoglicemia e acidosi lattica con solo un modesto incremento degli enzimi di citolisi. Un meccanismo patogenetico potrebbe poi risiedere nella inibizione reversibile della DNA polimerasi γ , codificata dal gene POLG. Specifici polimorfismi di questo gene, infatti, correlano con lo sviluppo di epatotossicità da acido valproico. L'identificazione di mutazioni specifiche del gene POLG permetterebbe quindi di identificare gli individui suscettibili di sviluppare epatotossicità grave da acido valproico¹⁷. Similmente, polimorfismi dei geni della superossidodismutasi mitocondriale sono stati associati con epatotossicità da farmaci antitubercolari.

- **Danno di tipo necrotico.** Molti farma-

ci tra cui l'isoniazide (INI) e la nitrofurantoina determinano un danno epatico, inducendo la necrosi degli epatociti fino a quadri di insufficienza epatica acuta.

- **Danno colestatico.** Una colestasi può svilupparsi sia in seguito a una lesione del colangiocita, secondaria all'escrezione biliare di un metabolita tossico, che a un processo immunomediato che abbia come bersaglio lo stesso colangiocita come nel caso del danno da amoxicillina/clavulanato. Un ulteriore meccanismo di danno "biliare" è legato all'inibizione diretta da parte del farmaco di numerosi trasportatori biliari appartenenti alla superfamiglia dei trasportatori ABC. Alcuni farmaci come l'estradiolo o la claritromicina inibiscono infatti direttamente la pompa dei sali biliari (BSEP o ABCB11) o i trasportatori ABCB4 (*Box 1*). Variazioni polimorfiche dei geni che codificano per questi trasportatori o mutazioni monoalleliche possono rendere alcuni individui suscettibili a sviluppare colestasi se esposti a questi farmaci.

- **Danno immunomediato.** Un'anoma-

Box 1 - DILI DA CLARITROMICINA

Adolescente di 13 anni cui viene prescritta, per una faringite febbrile, terapia antibiotica con claritromicina. Dopo 10 giorni compare bruscamente un ittero sclerale e cutaneo. Subito sospende la terapia e ospedalizzato, si mette in evidenza una epatopatia colestatica a GGT normali (bilirubina totale/diretta: 6,4/4,15 mg/dl, AST/ALT: 2,5/3 x N, GGT 37 U/l, acidi biliari plasmatici 22 micromol/l). Dopo circa 10 giorni, per la persistenza di tale quadro biochimico, la paziente giunge alla nostra osservazione. Si procede a una biopsia epatica (*Figura 3*) che mostra un quadro morfologico di colangiopatia degenerativo-distruttiva con fibrosi portale e periportale e segni istologici di colestasi (metaplasia biliare e proliferazione dutturale biliare marginale). La severità del quadro induce a escludere una forma "late onset" di colestasi progressiva familiare a GGT normali (PFIC1-2) o di analoghe forme di colestasi benigna ricorrente (BRIC). Lo studio immunostochimico della proteina BSEP e l'analisi genetica dei loci ATP8B1 e ABCB11 risultano normali. Si decide di non proporre alcuna terapia e si assiste a un lento miglioramento del quadro biochimico e alla completa normalizzazione in circa 8 settimane. Dopo 2 anni di follow-up non si sono registrate recidive e un controllo elastometrico tramite fibroscan ha mostrato un valore normale. In questa paziente il trattamento con claritromicina ha determinato, con meccanismo idiosincrasico, un DILI con severa impronta colestatica, a lenta risoluzione. Il quadro istologico era quello di un danno severo che ha imposto una complessa diagnosi differenziale.

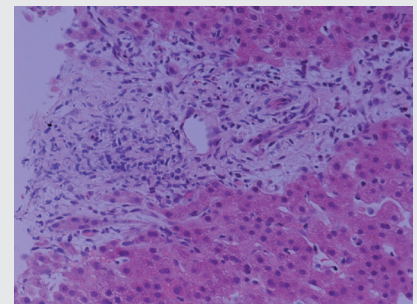


Figura 3. Biopsia epatica che mostra spazi portali ingranditi e tondeggianti, marcatamente fibrotici, sede di proliferazione dutturale biliare marginale con aspetti regressivo-degenerativi dell'epitelio dei dotti biliari interlobulari.

la risposta immune a un farmaco o a un suo metabolita che funge da aptene o che modifichi una proteina *self* rendendola antigenicamente riconoscibile è causa frequente di danno epatico idiosincrasico. Farmaci come *minociclina* e *nitrofurantoina* possono essere responsabili di un danno autoimmune del fegato indistinguibile da una epatite autoimmune. È stato dimostrato che sia l'*alotano* che l'*acido tienilico* (non più in commercio) possono indurre una autoreattività anti-microsomiale diretta contro specifiche isoforme del citocromo P450. Alcuni alplotipi HLA (DRB1*1501) sono stati associati a un danno immunomediato dei colangiociti indotto dall'esposizione ad amoxicillina-clavulanato.

Il *DILI idiosincrasico in età pediatrica* rappresenta circa il 10% del totale dei casi con una maggiore incidenza nella tarda adolescenza. I dati sul DILI in pediatria sono limitati e riguardano principalmente i farmaci antitubercolari, caratterizzati da reazioni particolarmente severe e talora a esito letale, gli antimicrobici in generale e i farmaci psicotropi e antiepilettici¹⁸. I singoli farmaci maggiormente implicati sono illustrati nella *Tabella I*. La tipologia di danno è prevalentemente di tipo epatico, gli autoanticorpi sono presenti in circa i 2/3 dei casi e il danno risulta severo solo nel 20% dei casi¹⁸.

Tra i farmaci antimicrobici, l'amoxicillina/clavulanato è un'associazione di molecole di ampio uso in pediatria con un'incidenza di epatotossicità, nel bambino, di circa 1,7 casi per 10.000 prescrizioni che incrementa con l'età fino a raggiungere, nell'anziano, la quota di circa 1 caso su 1000 prescrizioni. La principale manifestazione clinica è l'insorgenza di ittero e astenia. Il danno epatico è di natura prevalentemente epatica o mista e il meccanismo patogenetico immunomediato. È il clavulanato piuttosto che l'amoxicillina il principale responsabile del danno epatico che si può sviluppare anche fino a 45 giorni dall'inizio del trattamento. L'evoluzione è abitualmente favorevole entro 4-16 settimane a differenza dell'adulto dove il danno è prevalentemente

FARMACI MAGGIORMENTE IMPLICATI NEL DANNO EPATICO IDIOSINCRASICO DA FARMACI

Antimicrobici

Amoxicilla/Clavulanato
Farmaci antitubercolari da soli o in associazione (Isoniazide, Rifampicina, Etambutolo)
Cotrimoxazolo
Nitrofurantoina
Minociclina
Azitromicina
Ciprofloxacina

Farmaci utilizzati nel trattamento della ADHD

Atomoxetina
Metilfenidato

Antiepilettici

Lamotrigina
Valproato
Fenobarbital
Fentoina
Carbamazepina

Psicoattivi

Fluorexetina
Amitriptilina

Altri farmaci

Daunorubicina
Vincristina
Metildopa
Nimesulide
Hydroxycut*

* Integratore

Tabella I. Da voce bibliografica 18, modificata.

mente di tipo colestatico e l'evoluzione in cronicità più frequente.

Non sembra esistere una particolare suscettibilità al DILI in funzione dell'età, anche se esistono particolari condizioni (infezione virale) in cui l'assunzione di un farmaco (Aspirina) può innescare, in età pediatrica, quadri clinici peculiari (sindrome di Reye) con le caratteristiche di una tossicità mitocondriale. Anche se nel bambino si tratta generalmente di reazioni di moderata severità, l'evoluzione verso una IEA non può essere esclusa, in particolare per i farmaci quali valproato e propiltiouracile (PTU).

In alcuni casi le reazioni idiosincrasiche possono assumere caratteri di reazioni di ipersensibilità con febbre, rash, linfadenopatia ed eventual-

MESSAGGI CHIAVE

❑ Il danno epatico da farmaci in età pediatrica è raro, anche se è responsabile di circa il 20% delle insufficienze epatiche acute.

❑ La sua patogenesi include una forma dose-dipendente (5% dei casi), il cui principale agente causale è il paracetamolo, e una idiosincrasica, dose-indipendente, che può svilupparsi a ogni età, in qualsiasi individuo e nei confronti di qualunque farmaco.

❑ Le reazioni dose-dipendenti si manifestano entro poche ore o giorni dalla somministrazione, quelle idiosincrasiche invece dopo un periodo di latenza fino a 12 mesi.

❑ L'insufficienza epatica acuta da sovradosaggio di paracetamolo, se diagnosticata precocemente, può avere prognosi eccellente, grazie alla disponibilità di uno specifico antidoto, la N-acetilcisteina.

❑ Il danno epatico idiosincrasico in età pediatrica concerne principalmente i farmaci antitubercolari, gli antimicrobici, i farmaci psicotropi, gli antiepilettici e, nell'adolescente, le droghe socializzanti e gli integratori dietetici.

❑ Le reazioni idiosincrasiche possono manifestarsi con un ampio spettro di scenari clinici (epatite acuta, steatosi, colestasi, epatite cronica, cirrosi) e di meccanismi patogenetici (danno da tossicità mitocondriale, danno immunomediato).

❑ La diagnosi di danno epatico da farmaci è difficoltosa e per evitare una sottostima va mantenuto un elevato indice di sospetto.

mente ipereosinofilia, fino al quadro della sindrome di Stevens-Johnson. In questi pazienti i quadri di ipersensibilità sono prevalentemente legati a reazioni da farmaci antiepilettici e sembrano avere prognosi migliore rispetto ai pazienti che non manifestano tali reazioni¹⁹.

DILI IDIOSINCRASICO E IEA: IL CASO DEL PTU

Il DILI idiosincrasico rappresenta circa il 5% delle IEA e i farmaci coin-

Box 2 - DILI DA PROPILTIOURACILE

Una bambina di 10 anni, cui è stata fatta diagnosi di morbo di Basedow presso un reparto di Endocrinologia "dell'adulto", viene posta in terapia con metimazolo e propranololo. Dopo soli due giorni di terapia, in ragione di cefalea, astenia e diarrea attribuiti al metimazolo, questo viene sospeso e sostituito con propiltiouracile (PTU) con progressiva normalizzazione dei livelli di ormoni tiroidei. Un monitoraggio delle aminotransferasi ne mostra un iniziale lieve aumento (comunque < 2 volte il massimo valore di normalità) che dopo 6 settimane diviene tuttavia marcato con indici di epatocitolisi 40-50 volte superiori il limite della norma (AST 1213 U/l, ALT 1848 U/l).

Dopo 3 giorni dalla sospensione del PTU, la bambina viene inviata alla nostra osservazione. All'ingresso è in buone condizioni generali, con ittero, gozzo ed esoftalmo bilaterale; il fegato è palpabile all'arcata costale.

Il sospetto diagnostico è quello di un DILI da PTU, per cui viene intrapresa una terapia corticosteroidica (prednisona 1,3 mg/kg/die) con attento monitoraggio della funzione epatica. Il trattamento corticosteroidico si associa a una rapida diminuzione delle transaminasi (AST 42 U/l, ALT 141 U/l dopo 11 giorni), per cui sarà progressivamente sospeso il corticosteroide e reintrodotta in terapia il metimazolo.

Per escludere la coesistenza di altre patologie autoimmuni, sono state eseguite anche indagini, tra cui lo screening per la malattia celiaca che è risultato positivo (EMA positivi, anti-tTG IgA >200 U/ml con vn < 7) con diagnosi di celiachia confermata dalla biopsia duodenale.

In conclusione, si tratta quindi di un DILI da PTU in una paziente con celiachia silente e morbo di Basedow, in cui un pronto trattamento corticosteroidico ha permesso il controllo e la stabile regressione del danno epatico indotto dal farmaco che mai più dovrebbe essere proposto per il trattamento del morbo di Basedow, almeno in età pediatrica.

volti sono principalmente i farmaci antitubercolari e gli antiepilettici²⁰.

Il PTU rappresenta, insieme al metimazolo, il trattamento di "prima linea" della malattia di Graves. A differenza tuttavia del metimazolo, negli ultimi 60 anni si sono moltiplicate, nel bambino, le segnalazioni di IEA talora fatale, secondaria all'uso di PTU. Il rischio di una IEA indotta da PTU è stimabile in 1 su 200/4000 casi trattati, ma i casi in cui si sviluppa un danno epatico reversibile sono circa 10 volte tanti²¹ (Box 2). Sulla base quindi della consapevolezza che i bambini siano a rischio più elevato di sviluppare un danno epatico da PTU, nessun bambino dovrebbe oggi essere trattato con questo farmaco in primo approccio²².

CONCLUSIONI

Il DILI in età pediatrica, pur essendo relativamente raro, è responsabile del 20% circa delle IEA. I meccanismi patogenetici di queste reazioni generalmente idiosincrasiche, e quindi difficilmente prevedibili, riproducono i principali meccanismi patogenetici delle malattie epatobiliari. La diagnosi è relativamente difficoltosa e, per evitare una sottostima del problema, va man-

tenuto un elevato indice di sospetto. I singoli farmaci più frequentemente responsabili di DILI sono il paracetamolo (con meccanismo prevalente di epatotossicità dose-dipendente) con particolare attenzione alle dosi inappropriate e/o ripetitive nel bambino < 2 anni, i farmaci antitubercolari, gli antiepilettici e gli antineoplastici. Inoltre sono in crescita nell'adolescente i DILI da droghe socializzanti (*Ecstasy*) e da integratori dietetici.

Indirizzo per corrispondenza:

Giuseppe Maggiore
e-mail: giuseppe.maggiore@med.unipi.it

Bibliografia

1. Maggiore G. Approccio clinico al bambino con enzimi epatici elevati, "quasi" vent'anni dopo... *Medico e Bambino* 2010;29:21-32.
2. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
3. Darven TJ, James LP, Hinson JA, et al. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2006;130:687-94.
4. Khandelwal N, James LP, Sanders C, Larson AM, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology* 2011;53:567-76.
5. James LP, Alonso EM, Hynan LS, et al.; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. De-

- tection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006;118:e676-e681.
6. Savino F, Lupica MM, Tarasco V, Locatelli E, Garazzino S, Tovo PA. Fulminant hepatitis after 10 days of acetaminophen treatment at recommended dosage in an infant. *Pediatrics* 2011;127:494-7.
7. Ranganathan SS, Sathiadhas MG, Sumanasena S, Fernandopulle M, Lambadusuriya SP, Fernandopulle BMR. Fulminant hepatic failure and paracetamol overdose with therapeutic intent in febrile children. *Indian J Pediatr* 2006;73:871-5.
8. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute hepatic failure? *Pharmacotherapy* 2007;27:1219-30.
9. Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010;126:1430-44.
10. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansai S, Mieli Vergani G. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liv Transplant* 2008;14:25-30.
11. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009;29:337-47.
12. Utrecht J. Idiosyncratic drug reactions: current understanding. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:513-39.
13. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008;47:2003-9.
14. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2010;51:615-20.
15. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovski HL, et al.; Drug Induced Liver Injury Network. Causes, clinical features and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-34.
16. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Epatol* 2011;8:202-11.
17. Stewart JD, Horvath R, Baruffini E, et al. Polymerase gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology* 2010;52:1791-6.
18. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N; Drug-Induced Liver Injury Network. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:182-9.
19. Devarbhavi H, Karanth D, Prasanna KS, Adarsh CK, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. *Hepatology* 2011;54:1344-50.
20. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Basset M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:395-405.
21. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 2009;360:1574-5.
22. Malozowski S, Chiesa A. Propylthiouracil-induced hepatotoxicity and death. Hopefully, never more. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3161-3.