

UN'IPERTRANSAMINASEMIA URSO-DIPENDENTE

G. Ranucci¹, F. Cirillo¹, L. D'Antiga², M. Tufano¹, M. D'Ambrosi¹,
 G. Giordano², R. Iorio¹

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II

²Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

Indirizzo per corrispondenza: riorio@unina.it

A BOY WITH URSO-DEPENDENT HYPERTRANSAMINASEMIA

Key words Hypertransaminasemia,
 Bile Acid CoA:amino acid N-acyltransferase (BAAT),
 Ursodeoxycholic acid (UDCA), Liver biopsy

Summary We present a case of a 6 year-old boy with chronic hypertransaminasemia referred to our observation at the age of 17 months, with ALT levels of 2,147 IU/L without signs of cholestasis. Main causes of hypertransaminasemia were excluded and liver biopsy showed chronic hepatitis with minimal activity and moderate portal fibrosis. Therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) was started with a rapid normalization of transaminases. UDCA was suspended in 3 circumstances and in all cases a rapid increase in transaminases was observed. The prompt reinstatement of UDCA was always followed by a rapid normalization of liver enzymes. A defect of bile acid synthesis or conjugation was suspected. Evaluation of urinary biliary acid pattern showed a normal profile on UDCA therapy. Although conjugated biliary acids serum levels were in the normal range, the levels were very low in absence of UDCA therapy and increased in UDCA when transaminases were normal. Therefore, a familial hypercholanemia, with associated defect of the Bile Acid CoA: amino acid N-acyltransferase (BAAT) was suspected. At present this hypothesis is under investigation. Even if the diagnosis is not still confirmed, this case suggests the disorder as possible cause of hypertransaminasemia not associated with signs of cholestasis.

Introduzione - Il 12% dei bambini con ipertransaminasemia cronica isolata, osservati presso un centro di terzo livello, è affetto da disordini genetico-metabolici, alcuni dei quali possono beneficiare di specifiche terapie con impatto favorevole sulla loro evoluzione clinica. L'ipertransaminasemia, talvolta severa, è spesso l'unica manifestazione di tali disordini, la cui gamma è ampia e include entità particolarmente impegnative dal punto di vista diagnostico.

Caso clinico - Descriviamo il caso di un bambino con ipertransaminasemia cronica, strettamente dipendente dalla terapia con acido ursodesossicolico (UDCA). Dall'età di 17 mesi era presente ipertransaminasemia severa (valore massimo di ALT 2147 UI/l), riscontrata nel contesto di una gastroenterite acuta, in assenza di segni clinici di epatopatia. L'ipertransaminasemia non era associata a visceromegalia né ad alterazione degli indici di funzionalità epatica e di colestasi. Erano escluse le cause infettive, le malattie genetico-metaboliche, la celiachia, l'epatotossicità da farmaci, l'epatite autoimmune, le cause extraepatiche di ipertransaminasemia quali miopatie e cardiomiopatie. All'ecografia epatica non si evidenziavano alterazioni a carico

delle vie biliari né del parenchima epatico. A 4 mesi dal riscontro dell'ipertransaminasemia, nel sospetto di una epatite autoimmune sieronegativa, veniva effettuata biopsia epatica con quadro di epatite cronica ad attività minima; fibrosi moderata a carico degli spazi portal; assenti segni di colestasi. Pur in assenza di una diagnosi definitiva, vista la persistenza dell'ipertransaminasemia severa e nonostante non ci fossero evidenze di colestasi, si decideva di iniziare terapia con UDCA (20 mg/kg/die). Dopo 20 giorni di trattamento si osservava normalizzazione delle transaminasi (ALT 23 U/l). Durante i successivi 36 mesi di terapia le transaminasi si mantenevano nella norma e l'alvo si regolarizzava. Al compimento del primo anno di terapia e in due occasioni nei mesi successivi, si decideva di sospendere la terapia con UDCA allo scopo di valutare il suo reale impatto sugli enzimi epatici. In tutte e tre le occasioni si registravano significativi rialzi delle transaminasi a pochi giorni di distanza da ogni sospensione, con rapida normalizzazione a distanza di pochi giorni dalla reintroduzione del farmaco. Sulla base dell'UDCA-dipendenza, si sospettava un difetto di sintesi o di coniugazione degli acidi biliari. Si decideva, pertanto, nonostante non ci fosse alcun segno di colestasi, di studiare il pattern degli acidi biliari urinari e sierici del paziente. La valutazione, effettuata su un campione di urine prelevato nel paziente in corso di terapia con UDCA, evidenziava un profilo normale degli acidi biliari. La comparazione dei livelli di acidi biliari coniugati sierici, in assenza di terapia (0,8 µmol/l) e in corso di terapia (2 µmol/l), evidenziava in entrambi i casi valori nel range di normalità (0-6 µmol/l).

La presenza di livelli ai limiti bassi della norma degli acidi biliari coniugati (0,8 µmol/l), in assenza di terapia con UDCA e in concomitanza con l'ipertransaminasemia (ALT 292 UI/l), e il loro incremento sotto UDCA in concomitanza della normalizzazione delle transaminasi ci inducevano a sospettare una ipercolanemia familiare da deficit di BAAT, enzima di coniugazione degli acidi biliari. È in corso la valutazione del profilo urinario degli acidi biliari su un campione urinario prelevato in occasione dell'ultima sospensione dell'UDCA concomitante all'ultimo rialzo delle transaminasi.

Discussione - Gli aspetti biochimici e clinici del nostro caso hanno fatto sospettare la presenza di un disordine del metabolismo congenito degli acidi biliari coniugati, riportato in letteratura come "ipercolanemia familiare", in cui c'è un deficit dell'enzima coinvolto nello step finale di coniugazione della catena carbosio-terminale degli acidi biliari con glicina o taurina. In questa patologia, l'acido colico non coniugato viene escreto nella bile per essere riassorbito a livello intestinale e diventare l'acido biliare predominante nel siero e nelle urine. L'ipercolanemia familiare si può associare a una diarrea secretoria (presente nel nostro bambino dall'età di 15 mesi). La stretta dipendenza della normalizzazione delle transaminasi dalla terapia con UDCA nel bambino supporta l'ipotesi di questo disordine metabolico. Sebbene la diagnosi di deficit di BAAT non sia ancora confermata, il caso richiama l'attenzione sul possibile ruolo di tale disordine nei casi di ipertransaminasemia rimasti criptogenici dopo l'ordinario screening diagnostico. Appare rilevante che tale entità va sospettata anche quando c'è assenza di ittero, completa normalità degli indici di colestasi e quando l'ipertransaminasemia si associa ad alvo diarroico.

ETEROPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA: UNA NUOVA MUTAZIONE DEL GENE GNAS1 E RASSEGNA DELLA LETTERATURA

S. Mattia, G. Mantovani, N. Guaraldi, R. Pagano, A. Venuta, P. Ferrari
Dipartimento Integrato Materno-Infantile, Università di Modena
e Reggio Emilia
Indirizzo per corrispondenza: sissimattia@katamail.com

PROGRESSIVE OSSEOUS HETEROPLASIA: A NEW MUTATION IN THE GNAS1 GENE AND REVIEW OF THE LITERATURE

Key words *Progressive osseous heteroplasia, GNAS1, Heterotopic ossification, Calcification*

Summary *Progressive osseous heteroplasia (PHO) is a recently described genetic disorder of mesenchymal differentiation characterized by dermal ossification during infancy and by progressive heterotopic ossification of cutaneous, subcutaneous and deep connective tissues during childhood. We report a case of progressive osseous heteroplasia resulting from a de novo mutation in the GNAS1 gene with only the mutations of the GNAS1 gene reported so far in progressive osseous heteroplasia. This new mutation helps extend the genotype-phenotype correlation further.*

Caso clinico - Il nostro paziente è un bambino di 18 mesi, nato in Italia da genitori albanesi. È il primogenito di genitori non consanguinei, nato alla 34[°] settimana, da parto cesareo per febbre materna, dopo gravidanza normodecorsa. Non erano presenti dismorfismi, e lo sviluppo neuromotorio e comportamentale erano adeguati per l'età. L'anamnesi familiare era negativa per malattie genetiche. Alla nascita sono state riscontrate lesioni eritemato-papulose localizzate al dorso, in seguito diffuse al resto del corpo con evoluzione di alcune papule in noduli ossificati sottocutanei. All'età di 10 mesi, giungeva alla nostra attenzione per il persistere del quadro cutaneo. La cute integra e normoelastica mostrava diverse papule e noduli, asintomatici, sparsi su tutto il corpo: tronco, arti, cuoio capelluto (vedi Figura) con esclusione del volto. Tali lesioni presentavano un colore variabile dal rosa al violaceo, e alcune erano palpabili. Le dimensioni variavano da 0,5 a 1,5 cm di diametro.

Gli esami ematochimici eseguiti per valutare la funzionalità tiroidea, renale, epatica, i livelli sierici di Ca, P, PTH, vit. D, la ricerca di autoanticorpi, sono risultati nella norma. La biopsia cutanea rilevava a livello del derma scarsissimo infiltrato linfocitario perivascolare, calcificazioni e aspetti di ossificazione nel derma reticolare, prevalentemente a disposizione periannessiale. Questi aspetti erano suggestivi di varie patologie. In considerazione del normale sviluppo psicofisico, dei risultati negativi degli esami e dell'esito della biopsia cutanea, veniva ipotizzata la diagnosi di *eteroplasia ossea progressiva* (POH). La diagnosi è stata confermata dall'indagine genetica del gene GNAS1 sul cromosoma 20, risultata positiva per una mutazione mai descritta in letteratura, consistente in una delezione di una base nell'esone 7, responsabile di un frameshift con codone di stop prematuro pochi nucleotidi dopo.

Discussione - L'eteroplasia ossea progressiva è una rara malattia genetica descritta nel 1994. La mutazione del gene GNAS1 responsabile della PHO è trasmessa con modalità auto-

somica dominante. Alcuni casi di PHO, invece, sono sporadici, come nel nostro paziente. Nel 2002 in 13 casi su 18 di PHO è stata identificata una ereditarietà paterna. Nel nostro caso si trattava di una mutazione spontanea. L'esatta funzione del gene GNAS1, posto sul cromosoma 20, è ancora sconosciuta; sembra che codifichi la subunità alfa della proteina G stimolatrice, implicata nel controllo negativo della osseogenesi.

Tale patologia è caratterizzata da ossificazioni dermiche durante l'infanzia e da una progressione delle ossificazioni eterotopiche a livello cutaneo, sottocutaneo e del tessuto connettivo.

I primi sintomi compaiono durante l'infanzia e consistono in piccole papule che precedono le papule e i noduli ossificati costituiti da osso eterotopico nel derma reticolare; col tempo convergono a formare delle placche con coinvolgimento del tessuto connettivo, includendo eventualmente il tessuto muscolare, i tendini e i legamenti. La distribuzione dei noduli ossei può essere diffusa o prediligere zone particolari, soprattutto gli arti.

La diagnosi si fonda sul riscontro dei seguenti elementi: a) noduli duri sottocutanei; b) progressione dell'ossificazione verso i tessuti profondi; c) quadro istologico di ossificazione membranosa; d) esami emato-chimici ed endocrinologici normali; e) aspetto morfologico e intelligenza normali; f) assenza di alterazioni scheletriche primitive; g) mutazione inattivante del gene GNAS1, ma può anche mancare; h) familiarità che può mancare in presenza di mutazione spontanea.

La diagnosi differenziale della PHO deve essere posta con la fibrodiplosia ossificante progressiva, l'osseodistrofia ereditaria di Albright, l'osteoma cutis in placche, le malattie del connettivo. In tutti i casi l'intervento medico resta marginale.

La severità e la morbilità della PHO dipendono dalla sede e dalla estensione delle ossificazioni eterotopiche. La malattia non interessa mai gli organi interni, quindi la vita del paziente non è compromessa, ma la qualità dipende dall'entità dell'ossificazione e dalle zone interessate. Possibili complicanze sono le anchilosi delle articolazioni coinvolte con scarso accrescimento dell'arto, ulcerazione della cute, soprattutto nelle zone di maggior pressione, con fuoriuscita di materiale osseo e possibili infezioni estremamente dolorose. Attualmente non ci sono trattamenti validi o misure preventive. Il trattamento è sintomatico. Un ruolo importante è svolto dalla fisioterapia per mantenere la mobilità delle articolazioni. La rimozione chirurgica dei noduli determina recidive in molti pazienti, soprattutto in presenza di ossificazioni eterotopiche diffuse, piuttosto che localizzate.



Nodulo di ossificazione a livello del cuoio capelluto.

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 141.

Su questo numero elettronico, in **"Appunti di terapia"**, vengono riportati due contributi pubblicati entrambi su *Pediatrics*, che affrontano il problema dell'*allattamento al seno nelle madri in terapia con metadone* e dei teorici rischi per il bambino (evidenze a sostegno, con bassi rischi) e dell'utilizzo (molto made in USA) dei *tubi timpanostomici nella pratica corrente* (larga disomogeneità di comportamento a fronte di linee guida restrittive sull'utilizzo di questa pratica). In **"Pediatria per l'Ospedale"** la seconda parte sui *leucotrieni*, che affronta in particolare le evidenze a sostegno dei farmaci antileucotrieni in alcune patologie (*in primis* l'asma), con alcune luci e ancora diverse ombre. La conoscenza delle *misure assolute e di quelle relative* è spesso determinante nel processo decisionale clinico. In **"Occhio all'evidenza"**, Daniele Radzik affronta il problema in modo molto incisivo e didattico, sotto forma di un breve quiz su cui cimentarsi. Nella rubrica **"Casi indimenticabili"** due storie di giovani specializzandi che hanno vissuto l'esperienza umana e formativa in Angola, di cui si parla ampiamente su questo numero a pag. 174 (da non perdere). La terza storia indimenticabile è quella riportata, con ironia e semplicità, da Italo Marinelli: un caso che prima o poi ogni pediatra incontra nella sua attività professionale.