

Approccio clinico al bambino con enzimi epatici elevati, “quasi” vent’anni dopo...

GIUSEPPE MAGGIORE

Unità di Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana

Un bambino con transaminasi elevate, cosa sarà mai? Magari una citolisi muscolare, acuta (rabbdomiolisi?), o cronica (una Duchenne?). Oppure, molto più facilmente, una citolisi epatica, anche questa acuta (ma “pura”, oppure “mista”?). o cronica (e anche qui: “pura” o “mista”?). Un piccolo mare di patologie, ma un mare ordinato. Basta usare la bussola.

Il fegato ha un ampio spettro di funzioni (metaboliche, escretorie e di detossificazione) e quindi numerosi sono gli esami di laboratorio abitualmente utilizzati per la diagnosi delle malattie epatobiliari. L'anomalia di laboratorio di più comune riscontro nella pratica clinica è certamente l'incremento, nel siero, dei cosiddetti “enzimi epatici”. Nel 1990 è stato pubblicato, su questa rivista, un articolo sulle cause responsabili di elevazione delle transaminasi del bambino¹. Lo scopo di questo articolo è quello di rivisitare quel lavoro a distanza di circa 20 anni.

Un aumento, nel siero, degli “enzimi epatici” può essere associato a diversi scenari clinici che variano da condizioni con evidenti segni e/o sintomi di malattia epatobiliare a quadri clinici asintomatici in cui l'anomalia di laboratorio è di riscontro fortuito. È necessario inoltre sottolineare come un incremento degli “enzimi epatici” non esprima obbligatoriamente né una condizione di malattia epatobiliare né comunque, *tout court*, una condizione di malattia.

Per un approccio “ragionato” al bambino con elevazione delle aminotransferasi abbiamo identificato una serie di *sindromi biumorali* che illustriamo con uno o più esempi clinici.

A CLINICAL APPROACH TO A CHILD WITH ELEVATED LIVER ENZYMES, TWENTY YEARS LATER...

(*Medico e Bambino* 2010;29:21-32)

Key words

Laboratory liver test, Alanine aminotransferase, Aspartate aminotransferase, Gamma glutamyl transpeptidase

Summary

Isolated alteration of liver enzyme particularly in an apparently healthy child can be a diagnostic challenge for the clinician. In this review the Authors provide a guide to alteration of liver enzyme activity based on four main clinical-biochemical syndromes. “Acute pure cytolytic syndrome” reflects acute hepatocellular damage as can be observed in infectious, autoimmune toxic or ischemic hepatitis or in case of acute severe muscular damage. Some acute hepatocellular damage can be cryptogenic in origin. “Acute mixed cytolytic syndrome” reflects acute biliary and hepatocellular damage as observed in acute biliary obstruction of normal or damaged bile tree, viral infections with cholangiotropic viruses, vasculitic damage of the biliary tree as observed in Kawasaki disease and drug induced liver injury with cholestatic features. “Chronic pure cytolytic syndrome” can reflect either chronic muscle or liver damage of different etiology and is generally asymptomatic. Inborn error of metabolism may account for a large number of cases. Isolated increase in aspartate aminotransferase suggests macrotransaminasemia. “Chronic mixed cytolytic syndrome” can be observed in case of persistent bile duct damage of various causes.

LA SINDROME CITOLITICA ACUTA “PURA”

Si tratta di una condizione frequentemente, ma non obbligatoriamente, sintomatica, caratterizzata da un aumento marcato (≥ 10 volte il valore massimo della norma) di entrambe le aminotrasferasi, con incrementi equi-

valenti per AST e ALT, associato a valori di γ GT normali o assai moderatamente elevati e comunque compresi entro il doppio dei valori massimi della norma ($\leq 2 \times N$). Questa condizione rispecchia abitualmente un danno acuto e isolato dell'epatocita di natura variabile che risparmia il colangiocita. Questa sindrome biumorale può

Box 1 - UN'EPATITE ACUTA NON SINTOMATICA

M. ci viene inviata per il riscontro occasionale di una sindrome citolitica acuta pura con AST 18 x N, ALT 45 x N e γ GT N. La bambina ha 5 anni e 3 mesi e il suo esame clinico è normale e in particolare non è presente nessun segno clinico suggestivo di malattia epatobiliare.

Gli esami di laboratorio mostrano un esame emocromocitometrico normale (leucociti 7100/mm³, neutrofili 24%, linfociti 65%, Hb 11,9 g/dl, piastrine 239.000/mm³), VES 20 mm/h, bilirubina totale 0,40 mg/dl, AST 9 x N e ALT 10 x N sempre con γ GT N. L'albumina è normale (4 g/dl), così come le γ -globuline totali (1 g/dl) con IgG normali per l'età (957 mg/dl). L'attività protrombinica è egualmente normale (78%). L'ecografia mostra un fegato di normali dimensioni e di struttura omogenea, con presenza di alcuni piccoli linfonodi ilari di dimensioni aumentate.

Da un punto di vista eziologico gli enzimi muscolari (CPK) sono normali e le sierologie per i virus epatotropi maggiori (HAV, HBV, HCV) non contributive. La sierologia EBV mostra la presenza isolata di anticorpi IgM anti-VCA in assenza di IgG anti-VCA. Anche la sierologia per il CMV è positiva con presenza di anticorpi sia di classe IgM (1:40) che IgG (1:2800). Esiste inoltre una positività, in immunofluorescenza, per autoanticorpi anti-nucleo a titolo di 1:40 con aspetto punteggiato e anti-muscolatura liscia (1:80).

Quindi esistono almeno tre possibili ipotesi eziologiche egualmente plausibili: un'epatite acuta asintomatica da EBV, supportata dalla presenza di anticorpi anti-capside di classe IgM; un'epatite acuta asintomatica da CMV, egualmente supportata da una sierologia specifica; o infine un'epatite autoimmune in fase molto precoce, come sembrerebbero suggerire gli autoanticorpi ANA e SMA (entrambi a titolo considerato universalmente significativo). In quest'ultimo caso la presenza di IgM specifiche anti-CMV ed EBV sarebbe giustificata da un'attivazione policlonale del sistema immunitario che concerne i linfociti B e che è tipica della malattia autoimmune del fegato.

Tuttavia l'assenza di evidenza clinica di malattia epatobiliare costituisce certamente un forte argomento contro l'ipotesi di un'epatite "acuta" autoimmune e per tale motivo si opta per un atteggiamento conservativo, con sorveglianza clinica e biomorale. M. rimane asintomatica e in buona salute e dopo 4 settimane un nuovo controllo biomorale mostra la normalizzazione completa delle aminotransferasi, la scomparsa completa degli autoanticorpi, ma anche la negativizzazione della sierologia EBV. Si consolida invece la positività della sierologia CMV, con un incremento dei titoli degli anticorpi anti-CMV IgG fino a 1:9200, con una significativa positività della antigenemia CMV.

Questo caso illustra bene alcuni punti essenziali:

1. L'assenza di correlazione tra entità della citolisi e la sintomatologia clinica: un aumento anche marcato delle aminotransferasi può essere totalmente asintomatico.
2. Il ruolo scarsamente predittivo di una positività, anche a titolo significativo, di alcuni comuni autoanticorpi non organo-specifici come gli ANA o gli SMA: la diagnosi di epatite autoimmune è infatti frutto della elaborazione di una serie di dati clinici, biomorali e anche istologici; una positività per questi autoanticorpi, specialmente se fugace, può riscontrarsi frequentemente in corso di infezioni virali o in corso di altre patologie epatiche non di origine autoimmune.
3. La prudenza sempre necessaria per l'interpretazione delle sierologie virali: un'infezione virale genera iniziali cross-reattività con altre sierologie virali, specialmente per quanto concerne le IgM, che possono creare dubbi interpretativi. Solo il follow-up sierologico sarà chiarificatore.
4. La frequente asintomaticità di alcune epatiti da virus epatotropi minori quali il CMV, specie in età pediatrica. L'infezione da CMV può essere responsabile di un'epatite acuta ben evidente sul piano biomorale, ma silente sul piano clinico.

eventualmente associarsi a una condizione di insufficienza funzionale dell'organo. Un quadro biomorale simile può anche caratterizzare una condizione di una rabdomiolisi acuta, che però per la specificità dei sintomi non dovrebbe comportare problemi diagnostici (Box 1).

Nella *Tabella 1* sono elencate le principali cause della sindrome citolitica acuta "pura".

Virus epatotropi

Anche se di fronte a un bambino con una sindrome citolitica pura è d'obbligo ricercare elementi anamnestici sugge-

stivi di un'infezione da principali virus epatotropi umani (virus dell'epatite A, B, C, D, E), tuttavia, per un bambino italiano o comunque nato in Italia, la probabilità che un'epatite acuta virale sia la causa di questa anomalia biomorale è, oggi, abbastanza modesta. In Italia, infatti, l'incidenza di infezione da virus dell'epatite A (HAV) in età pediatrica si è significativamente e stabilmente ridotta negli ultimi 20 anni, anche grazie a specifici programmi di offerta vaccinale universale in Regioni a elevato rischio epidemico come la Puglia. La probabilità di sviluppare un'infezione da HAV correla piuttosto con specifici fattori di rischio quali la contemporanea presenza della stessa infezione in un convivente, condizioni socio-economiche particolarmente disagiate, nomadismo e/o soggiorno in campi profughi, recente consumo di mitili crudi e/o un recente viaggio in Paesi ad alta endemia, anche in villaggi turistici (Maghreb, Santo Domingo). Sono state anche segnalate epidemie circoscritte in scuole materne originate da bambini extracomunitari di ritorno dalla regione di origine.

Occasionalmente l'epatite acuta A può evolvere nel quadro clinico dell'epatite colestatica. In questo caso l'incremento delle aminotransferasi sarà concomitante a un aumento delle γ GT a causa di un danno contemporaneo dei colangiociti. Eccezionalmente (0,1%) un'epatite acuta A sintomatica, e quindi itterica, può avere nel bambino un decorso fulminante.

La diagnosi di infezione da HAV in atto è testimoniata dalla presenza di IgM anti-HAV; sono tuttavia segnalati casi con tardiva positivizzazione degli anticorpi anti-HAV di classe IgM. Questo suggerisce, specialmente in presenza di elementi clinici suggestivi, di ricontrollare sempre un'iniziale negatività di una sierologia anti-HAV IgM.

Al pari dell'HAV, anche la circolazione del virus dell'epatite B (HBV) è fortemente ridotta in Italia, specialmente in età pediatrica, grazie anche alla profilassi vaccinale e all'identificazione, con conseguente profilassi, dei nati da madre HBsAg positiva. Il rischio di contaminazione da HBV è quindi limitato a sporadici casi di neo-

SINDROME CITOLITICA ACUTA "PURA": LE CAUSE PRINCIPALI

Nel bambino e nell'adolescente

Malattie non epatobiliari	Rabdomiolisi acuta (infettiva, immunomediata); esercizio fisico intenso
Malattie epatobiliari	
<i>Epatiti acute infettive</i>	Virus epatotropi maggiori (HAV, HBV, HCV, HEV) e minori (EBV, CMV); adenovirus, enterovirus, parvovirus, herpes virus δ , batteri (<i>Leptospira</i> , <i>Brucella</i> sp.); protozoi (<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Leishmania infantum</i>)
<i>Epatiti croniche virali</i>	HBV; HDV
<i>Epatiti autoimmuni</i>	Tipo 1 e 2; epatiti autoimmuni sieronegative, epatite gigantocellulare infantile associata ad anemia emolitica autoimmune
<i>Epatopatie metaboliche</i>	Intolleranza ereditaria al fruttosio; glicogenosi (tipo I, III, VI o IX); deficit di OCT; deficit di β -ossidazione degli acidi grassi; della glicosilazione delle proteine, citopatie mitocondriali; malattia di Wilson
<i>Epatiti acute da farmaci</i>	Paracetamolo, isoniazide, ketoconazolo, fluconazolo, nitrofurantoina, carbamazepina, valproato di sodio, FANS
<i>Epatiti tossiche da veleni vegetali</i>	<i>Amanita phalloides</i> , erbe cinesi, trattamenti fitoterapici: genziana, senna; droghe: cocaina, ecstasy; colle e solventi
<i>Ischemia epatica</i>	Miocardite, cardiopatie congenite, asfissia, shock settico, malattia veno-occlusiva
<i>Malattie proliferative</i>	Linfoistocitosi eritrofagica, leucemia acuta, linfoma

Nell'adulto*

Ischemia epatica	Shock settico, insufficienza cardiaca congestizia, ipossiemia, ipotensione
Malattie pancreato-biliari	Colangite, coledocolitiasi, pancreatite, neoplasia del pancreas
Lesioni epatocellulari	Paracetamolo, ecstasy, epatite autoimmune, EBV, HBV, alcol
Neoplasie del fegato	

*Da voce bibliografica 7

Tabella 1

nati da madre HBsAg positiva sfuggiti alla profilassi passivo-attiva in periodo neonatale, a bambini regolarmente vaccinati ma non-responder, che vivano in famiglie a elevata circolazione del virus HBV o ad adolescenti contaminati per via sessuale o parenterale (uso di droghe per via venosa, piercing, tatuaggi) sfuggiti alla pratica vaccinale obbligatoria. Solo eccezionalmente questi casi sono legati all'insorgenza di mutanti per l'antigene di superficie. Il problema dell'infezione da HBV è quindi oggi praticamente limitato ai bambini provenienti da adozioni internazio-

nali o ai bambini extracomunitari sfuggiti alla profilassi vaccinale.

La riduzione del pool dei portatori cronici di HBsAg ha rappresentato, insieme alla riduzione della numerosità delle famiglie e al miglioramento delle condizioni socioeconomiche, uno dei principali fattori responsabili del significativo decremento anche della circolazione del virus dell'epatite D (HDV). Di conseguenza, il problema dell'epatite da HDV in età pediatrica, già limitato a circa il 10% dei portatori cronici di HBsAg, si è ulteriormente ridimensionato fino a diventare praticamente irri-

levante. La presenza, tuttavia, di focolai di epidemia di HDV nell'Est europeo e in America Latina invita a una particolare attenzione per quanto concerne i bambini provenienti da adozioni internazionali.

La probabilità che un'infezione da virus dell'epatite C (HCV) sia responsabile di un quadro bioumorale di marcata epatocitolisi è molto scarsa nel primo decennio di vita, in quanto la via quasi esclusiva di contaminazione è quella perinatale, che non determina mai un quadro di marcata epatocitolisi. L'epatite acuta da HCV si associa generalmente a un incremento moderato dell'attività delle aminotransferasi, i sintomi sono modesti e l'aumento delle aminotransferasi raramente supera il valore 10 x N. Esistono tuttavia casi nell'adolescente, che si manifestano con il quadro tipico dell'epatite acuta virale, talora con una fase prodromica caratterizzata da artralgie diffuse.

Sebbene siano stati segnalati casi sporadici di epatite acuta da virus dell'epatite E (HEV) in Italia, tale condizione comprende abitualmente casi di epatite da "ritorno", dopo un soggiorno in Paesi a elevata epidemia, e riguarda di solito adulti viaggiatori e bambini extracomunitari originari di Paesi a rischio. Tuttavia, la segnalazione di casi autoctoni di epatite E in alcune Regioni (Sicilia) invita a considerare questa possibilità eziologica.

Accanto ai virus epatotropi maggiori esiste un ampio spettro di agenti virali epatotropi minori, responsabili di epatiti acute sporadiche. L'epatite da citomegalovirus (CMV), ad esempio, è abitualmente pauci/asintomatica nel bambino immunocompetente e viene spesso scoperta occasionalmente (vedi il caso del *Box 1*). Il virus di Epstein-Barr (EBV) può invece essere responsabile di un'epatite acuta sintomatica sia nell'ambito di una sindrome mononucleosica sia in assenza di elementi clinici suggestivi. Va segnalato un occasionale tropismo di EBV per le cellule dell'epitelio biliare, per cui, accanto alla classica epatite acuta (in cui l'aumento delle aminotransferasi è isolato), è possibile osservare una condizione di "epatocolangite" talora responsabile di una sindrome colestatica

cl clinicamente evidente, caratterizzata da un aumento concomitante di aminotransferasi e di γ GT².

Numerosi altri virus non specificamente epatotropi quali gli adenovirus e gli enterovirus possono essere responsabili di un'epatite acuta anitterica, spesso scarsamente sintomatica.

Il parvovirus B19 è responsabile anche di epatiti acute, talora sintomatiche, che possono evolvere verso il quadro di un'epatite grave, specie nel bambino sotto i 5 anni³. Questa condizione si caratterizza per la sua evoluzione favorevole, a differenza di quanto potrebbe far supporre la severità del quadro clinico. Alcuni herpes virus, e in particolare l'herpes virus 6, possono causare epatiti severe, anche in assenza di lesioni mucocutanee e in casi selezionati l'epatite si può giovare di un trattamento con gancyclovir. Infine, anche il protozoo *Toxoplasma gondii* può essere eccezionalmente responsabile di un'epatite acuta, anche in bambini immunocompetenti.

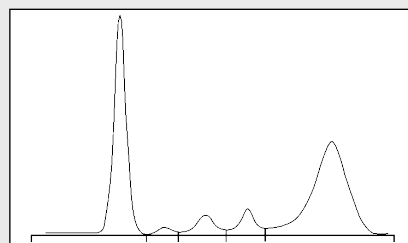
Un aumento improvviso e marcato delle aminotransferasi può essere osservato anche in corso di epatite cronica virale. Nell'epatite da HBV questo evento può complicare sia la fase di attiva replica virale sia, più frequentemente, quella di sieroconversione HBeAg/anti-HBe. L'evento è di solito asintomatico e di riscontro occasionale nel corso dei controlli biumorali programmati.

Malattie autoimmuni del fegato

Una delle più caratteristiche modalità di esordio dell'epatite autoimmune del bambino è quella di un'epatite acuta sintomatica, clinicamente indistinguibile da un'epatite acuta infettiva. Questa epatite acuta può essere anche severa ed evolvere verso il quadro dell'epatite fulminante. Di fronte a una marcata citolisi da causa non determinata andrà quindi sistematicamente ricercata un'eziologia autoimmune, indagando su eventuali precedenti di autoimmunità in famiglia e ricercando sia un'iper- γ globulinemia policlonale di tipo IgG sia la presenza di autoanticorpi che identificano i principali sottotipi della malattia (ANA e SMA per il tipo 1 e LKM1 e LC1 per il tipo 2) (Box 2).

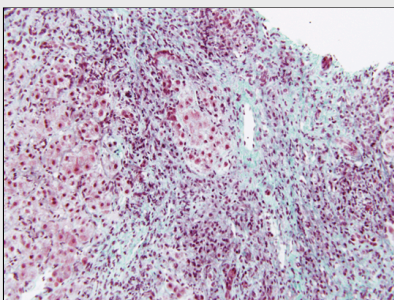
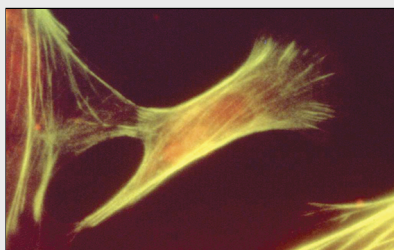
Box 2 - UN'EPATITE ACUTA SINTOMATICA

D. è nata in Albania ma risiede da tempo in Italia. Nulla di significativo nella sua storia clinica. A 11 anni e 6 mesi improvvisamente presenta astenia, anoressia, diarrea e colorazione giallastra delle sclere. Viene ricoverata presso l'ospedale di residenza: clinicamente sono presenti un ittero cutaneo e sclerale, un'epatomegalia omogenea di consistenza aumentata, e il polo della milza è palpabile. Gli esami di laboratorio mostrano: una bilirubina totale/diretta di 6,31/4,86 mg/dl; AST 26 x N; ALT 13 x N; γ GT 2 x N; attività protrombinica 64%. Quindi una sindrome citolitica acuta pura, con una moderata riduzione dell'attività protrombinica e un aumento egualmente moderato della bilirubina, specialmente della sua quota "diretta", a testimonianza di un iniziale disturbo della funzione del fegato. La VES è inoltre elevata (115 mm/h) e un'elettroforesi delle proteine (vedi grafica) mostra un'elevazione delle proteine totali (11,2 g/dl) con livelli normali di albumina (3,88 g/dl), ma marcata ipergammaglobulinemia policlonale (6 g/dl) con importante quota di IgG (6240 mg/dl).



Elettroforesi delle sieroproteine

Frazioni	%	Intervallo di riferimento %
Albumina	41,3 -	52,0 - 68,7
Alfa 1	1,7	1,5 - 4,0
Alfa 2	5,8 -	9,0 - 14,0
Beta	6,0 -	8,0 - 17,0
Gamma	45,2 +	10,0 - 22,0



Le sierologie per i principali virus epatotropi maggiori e minori (comunque d'obbligo) non contribuiscono alla diagnosi, mentre sono presenti a titolo significativo una reattività autoanticorpale di tipo ANA con un titolo di 1:1280 e SMA 1:640 con specificità anti-actina. Questa specificità è tipica della reattività SMA delle epatiti autoimmuni. I dati clinici e di laboratorio, come si vede, sono molto diversi dal caso di M. (Box 1); D. ha segni e sintomi di malattia epatobiliare, ha una marcata ipergammaglobulinemia; le sue reattività autoanticorpali, anche se tipologicamente identiche a quelle di M., sono marcatamente elevate ed esiste una specificità (anti-actina) suggestiva di un'epatopatia autoimmune.

Per un definitivo inquadramento diagnostico viene quindi effettuata una biopsia epatica, che mostra un marcato e diffuso infiltrato infiammatorio misto sia nel lobulo che nello spazio portale costituito da linfociti T, plasmacellule, granulociti eosinofili e neutrofili, suggestivo di epatite autoimmune.

Per un definitivo inquadramento diagnostico viene quindi effettuata una biopsia epatica, che mostra un marcato e diffuso infiltrato infiammatorio misto sia nel lobulo che nello spazio portale costituito da linfociti T, plasmacellule, granulociti eosinofili e neutrofili, suggestivo di epatite autoimmune.

D. sarà trattata efficacemente con un'immunosoppressione "convenzionale" a base di prednisone e azatioprina, che produrrà una remissione completa e persistente.

Questo caso clinico esemplifica una delle più comuni presentazioni cliniche dell'epatite autoimmune: l'epatite acuta. Nel caso illustrato gli elementi clinici e di laboratorio già suggerivano una malattia autoimmune anche grazie all'elettroforesi delle proteine.

Per avere rilevanza diagnostica questi autoanticorpi (specialmente ANA e SMA) dovranno essere presenti ad alto titolo (almeno 1:100), in quanto titoli più contenuti possono riscontrarsi anche in corso di patologia epatica di altra natura (vedi il caso del Box 1). Va inoltre ricordata la possibilità che epatiti

autoimmuni non si associno a ipergammaglobulinemia né a nessuno degli autoanticorpi noti (epatiti autoimmuni sieronegative): in questi casi la biopsia epatica riveste un ruolo diagnostico particolarmente rilevante. Una rara forma di epatite acuta severa del lattante a patogenesi immunome-

diata è caratterizzata istologicamente dalla diffusa trasformazione gigantocellulare degli epatociti. In questo caso, però, la peculiarità della lesione epatocitaria con la conseguente trasformazione gigantocellulare determinerà anche un incremento significativo delle γ GT, anche se il danno è limitato all'epatocita, producendo un quadro bioumorale di una sindrome citolitica acuta mista (*vedi oltre*). Questa epatite gigantocellulare, che si associa costantemente a una con emolisi autoimmune Coombs-positiva, richiede una diagnosi precoce per poter iniziare un trattamento immunosoppressivo⁴.

Epatopatie metaboliche (Box 3)

Esistono malattie del metabolismo del rame, dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi che possono presentarsi con una sindrome citolitica "pura", anche se con gradi diversi di severità clinica. Un difetto del ciclo dell'urea, e in particolare di ornitina transcarbamilasi (OCT), può presentarsi nel lattante (di sesso femminile) con epatomegalia, epatocitolisi, prolungamento del tempo di protrombina e turbe della coscienza. Sempre nel lattante, un'intolleranza ereditaria al fruttosio può esordire con epatomegalia, vomito, ascite, marcata epatocitolisi, eventualmente associata a una sindrome emorragica da severa ipoprotrombinemia. Una glicogenosi di tipo I da difetto di glucosio-6-fosfatasi o

di tipo III da difetto di amilo-1-6-glicosidasi e, ancor più raramente, una glicogenosi di tipo IX da difetto di fosforilasi possono presentarsi con marcata epatomegalia e epatocitolisi, anche marcata. Nel bambino più grande, a partire dai 5 anni, la *malattia di Wilson* può esordire con il grave quadro clinico dell'epatite acuta wilsoniana, eventualmente associata a emolisi massiva. Questa condizione, proprio per la sua gravità, richiede una rapida diagnosi e talora l'avvio di un programma di trapianto di fegato in urgenza.

Alcuni errori congeniti dell'ossidazione degli acidi grassi come il difetto di palmitoil-transferasi di tipo 1 o il difetto multiplo di acil-coenzima A deidrogenasi possono presentare un esordio simil-Reye con epatomegalia, ipoglicemia e citolisi massiva. Infine, un'insufficienza epatocellulare acuta con marcata citolisi può rappresentare un esordio possibile dei disordini ereditari del metabolismo energetico mitocondriale.

Epatopatie da farmaci e da sostanze tossiche

Anche se con minor frequenza rispetto all'adulto, numerosi farmaci di uso pediatrico possono determinare un danno epatico caratterizzato da marcato aumento delle aminotransferasi con le caratteristiche del danno epatocellulare. I farmaci sono responsabili di quasi il 20% dei casi di insuffi-

cienza epatica acuta nel bambino⁵; la tipologia del danno può essere di tipo tossico (paracetamolo) o idiosincrasico (isoniazide, specie se associata a rifampicina, e valproato di sodio, specie sotto i 2 anni). Più recentemente hanno assunto un ruolo non trascurabile come causa di danno epatico acuto specialmente nell'adolescente le amfetamine (ecstasy), i farmaci dimagranti e alcuni preparati fitoterapici⁶. In caso di sospetto danno epatico da farmaci il farmaco deve essere immediatamente sospeso e la normalizzazione del quadro bioumorale verificata. Numerose altre sostanze tossiche possono poi produrre un danno epatico acuto con meccanismi diversi, come l'intossicazione da funghi (*Amanita*).

Ischemia epatica

Una riduzione acuta della perfusione arteriosa del fegato determina una sofferenza ischemica dell'epatocita fino alla necrosi e quindi una condizione di marcata epatocitolisi. L'ischemia del fegato rappresenta la più frequente causa di marcata elevazione delle aminotransferasi nell'adulto⁷; è di possibile riscontro anche in età pediatrica, in corso di gravi malattie a esordio acuto con insufficienza cardiorespiratoria o nei pazienti con cardiopatie congenite severe. Nei pazienti con insufficienza ventricolare destra la marcata epatocitolisi è attribuibile a un danno ischemico da congestione del sistema venoso sovraepatico.

Rare cause di danno epatocellulare con meccanismo ischemico sono le "venuliti" del sistema di efflusso sovraepatico. Queste possono evolvere verso una malattia veno-occlusiva secondaria a terapia radiante in sede epatica e/o a trattamento con farmaci citotossici. Un simile meccanismo si trova nella malattia di Budd-Chiari, caratterizzata da un'ostruzione delle grandi vene sovraepatiche, con aspetti istologici di necrosi centrolobulare.

Malattie sistemiche proliferative/infiltrative

Alcune malattie proliferative del sistema emopoietico possono esordire con un danno epatico acuto sia per infiltrazione neoplastica del parenchima

Box 3 - UN'EPATOPATIA METABOLICA A ESORDIO ACUTO

A., terzogenita di genitori non consanguinei, è nutrita al seno in modo esclusivo per 6 mesi, con eccellente risultato sulla crescita. Nel corso di uno dei primi tentativi di svezzamento, dopo uno yogurt alla pera, compaiono pallore e sopore. Ad A. viene riscontrata un'epatomegalia massiva, una sindrome citolitica acuta pura (marcata elevazione delle aminotransferasi: AST 35 x N, ALT 15 x N con γ GT normali). La funzione epatocellulare è normale (attività protrombinica 87%). Ulteriori esami di laboratorio documentano un'ipoglicemia (46 mg/dl) e un'acidosi metabolica (HCO_3^- 12 mEq/l). Un'ecografia epatica mostra un parenchima diffusamente iperecogeno. A. migliora progressivamente con il digiuno e l'infusione gluco-elettrolitica e viene sottoposta a numerosi indagini diagnostiche. Una biopsia epatica mostra una steatosi diffusa prevalentemente di tipo microvescicolare associata a iniziale fibrosi periportale. L'attività della fruttosio-1-fosfato-aldolasi sul frammento biopsico corrispondente a 0,02 U/g di tessuto (vn 0,5-10 U/g) confermerà la diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio.

La storia di A. illustra bene come in età pediatrica una sindrome citolitica acuta pura possa trovare la sua origine in un danno epatico di tipo metabolico. L'intolleranza ereditaria al fruttosio può essere responsabile di un'insufficienza epatica acuta nei primi mesi di vita e deve sempre essere considerata nel bilancio diagnostico di ogni insufficienza epatocellulare del neonato/lattante.

epatico sia attraverso un ostacolo all'efflusso venoso. Questo è particolarmente vero per le *leucemie* e i *linfomi*. Nei primi due anni di vita, e in particolare in periodo neonatale, una *linfocitocitosi* emocitofagica familiare può egualmente presentarsi con un quadro di massiva epatocitolisi e insufficienza epato cellulare.

LA SINDROME CITOLITICA ACUTA "MISTA" (Tabella II)

Si caratterizza per la presenza di un'improvvisa e marcata elevazione sia degli enzimi di epatocitolisi (valori $\geq 10 \times N$ per almeno una delle due aminotransferasi) che di quelli di colangioli (valori $\geq 5 \times N$ per la γ GT). Lo spettro eziologico di questa sindrome biochimica è ampio; spesso questa condizione è sintomatica, anche se occasionalmente può non esserlo. In primo luogo dovrà essere esclusa una *patologia litiasica* della colecisti e/o della via biliare principale con un esame ecografico. L'ecografia sarà dirimente anche in caso di dilatazione fusiforme del coledoco. Più complessa sarà la diagnosi in caso di malgiunzione bilio-pancreatica, specialmente nelle forme senza dilatazione cistica (Box 4). Andranno escluse con appropriata sierologia quelle *infezioni virali* eventualmente suscettibili di dare un danno acuto di tipo misto (epato- e colangiocellulare) come il virus EBV, il virus

SINDROME CITOLITICA ACUTA MISTA: LE CAUSE PRINCIPALI

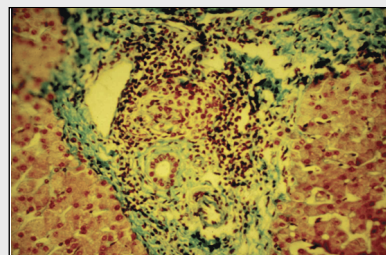
- Litiasi biliare
- Coledocolitiasi
- Dilatazione cistica del coledoco
- Colangite sclerosante autoimmune
- Vasculite dell'albero biliare (Kawasaki, Schönlein-Henoch)
- Epatocolangite da virus (HAV; EBV)
- Danno epatico da farmaci (DILI) con impronta colestatica:
 - Amoxicillina-acido clavulanico
 - Macrolidi
- Epatite gigantocellulare associata ad anemia emolitica autoimmune
- Glicogenosi di tipo III

Tabella II

Box 4

Una malattia biliare sintomatica

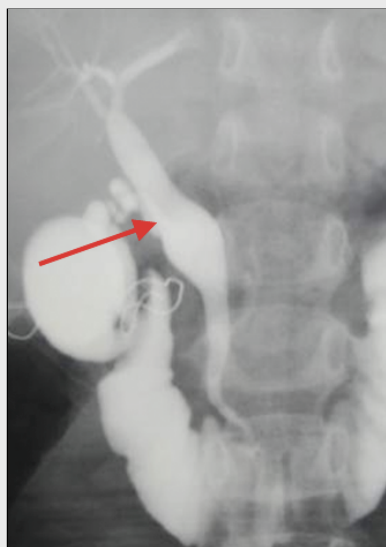
F., 8 anni, nessun antecedente anamnestico significativo, si presenta per dolore addominale di tipo colico. Obiettivamente è sofferente, non è itterico, esiste un'epatomegalia omogenea di consistenza aumentata senza splenomegalia. Il laboratorio mostra una sindrome citolitica acuta mista con AST $8 \times N$, ALT $11 \times N$ e γ GT $6 \times N$. La bilirubina totale è normale, così come le lipasi nel siero. Albuminemia e attività protrombinica sono egualmente normali. L'ecografia del fegato mostra un'ecogenicità periportale con dilatazione delle vie biliari intraepatiche, e l'ecografia del coledoco mostra un diametro di 10 mm senza immagini litiasiche. Sia il quadro clinico che quello biochimico migliorano rapidamente e spontaneamente con quasi completa normalizzazione delle ALT che ritornano a valori di $1,7 \times N$ e delle γ GT che si riducono fino a $2,3 \times N$. Esiste tuttavia un'ipergammaglobulinemia di tipo IgG (2000 mg/dl), una positività per autoanticorpi anti-muscolo liscio (SMA) con un titolo di 1:100, e anche una positività per pANCA. Un quadro autoantropale quindi suggestivo di una patologia autoimmune del fegato.



Si decide, quindi, di effettuare una biopsia epatica, che mostra un denso infiltrato infiammatorio misto dello spazio portale, con attività di aggressione diretta nei confronti delle cellule duttali e con duttopenia. Una colangiografia retrograda mostra un quadro di colangiopatia sclerosante. La diagnosi è quindi quella di una *colangite sclerosante autoimmune*, malattia spesso a lungo asintomatica, ma talora complicata da episodi di acuzie legate a ostruzioni da parte di sludge biliare inizialmente a risoluzione spontanea. F. è trattato con alte dosi di acido ursodesossicolico con persistente remissione clinica e biochimica.

Una malattia biliare a esordio "pancreatico"

L. è ospedalizzata a 2 anni e 8 mesi per vomito incoercibile e diarrea. Nel corso dell'ospedalizzazione compare un dolore epigastrico "a barra" di marcata intensità. Gli esami di laboratorio mostrano una bilirubina totale/diretta di 2,6/2,0 mg/dl e una sindrome citolitica acuta mista con AST $4 \times N$, ALT $10 \times N$ e γ GT $5 \times N$. Il dolore addominale persiste invariato e si associa a un quadro biochimico di pancreatite acuta (lipasi fino a 5581 U/l, PCR 47 mg/dl) con il corrispettivo ecografico di una piccola raccolta necrotica peripancreatica.



Intanto persiste invariata anche la sindrome citolitica acuta mista, associata a una ipercolesterolemia (405 mg/dl). Un'ecografia epatica mostrerà un quadro di una dilatazione cistica del coledoco che sarà confermata all'intervento chirurgico.

Questo caso sottolinea come una *colestasi associata a una pancreatite acuta possa rappresentare l'esordio di una dilatazione fusiforme del coledoco* e come questa diagnosi ecografica non sia completamente affidabile in mani inesperte che in particolare non abbiano specifica competenza di patologia pediatrica.

Questo caso sottolinea come una *colestasi associata a una pancreatite acuta possa rappresentare l'esordio di una dilatazione fusiforme del coledoco* e come questa diagnosi ecografica non sia completamente affidabile in mani inesperte che in particolare non abbiano specifica competenza di patologia pediatrica.

Questo caso sottolinea come una *colestasi associata a una pancreatite acuta possa rappresentare l'esordio di una dilatazione fusiforme del coledoco* e come questa diagnosi ecografica non sia completamente affidabile in mani inesperte che in particolare non abbiano specifica competenza di patologia pediatrica.

HAV e in particolari condizioni l'adenovirus. Dovrà essere valutata l'ipotesi di una malattia infiammatoria immunomediata delle vie biliari (*colangite autoimmune* eventualmente sclerosante) (Box 4).

Una sindrome citolitica acuta mista può anche essere presente all'esordio di *vasculiti sistemiche*, come in caso di malattia di Kawasaki, ed eccezionalmente in caso di forme severe di malattia di Schönlein-Henoch viscerale.

LA SINDROME CITOLITICA CRONICA PURA

Si caratterizza per la presenza di una moderata, ma persistente, elevazione di entrambe le aminotransferasi con valori tra 2 e 10 x N, associata a valori persistentemente normali delle γ GT. Questa è la tipologia di alterazione degli enzimi epatici, di più frequente riscontro nella pratica ambulatoriale e riflette generalmente un danno isolato e persistente dell'epatocita. Questa sindrome biomorale è per lo più pauci/asintomatica e può essere correlata a un ampio spettro di quadri clinici a carico prevalentemente del fegato, ma anche di altri organi e apparati come, ad esempio, quando una malattia di Addison sia rivelata da un'ipertransaminasemia persistente, o ancora più tipicamente nel caso sia una miopatia strutturale o metabolica a essere la causa della persistente e isolata elevazione delle aminotransferasi.

Le cause di questa sindrome biomorale sono esposte in *Tabella III*. Andrà sempre e in primo luogo esclusa una *miopatia pauci/asintomatica* mediante il contemporaneo dosaggio della CPK: in caso di miopatia, infatti, l'aumento delle aminotransferasi può riguardare entrambe le aminotransferasi⁸. Una miopatia associata a pseudoipertrofia muscolare, bassa statura e ritardo mentale è descritta sotto l'eponimo di sindrome di Kocher-Debre-Semelaigne (KDS) è secondaria a un'ipotiroidismo misconosciuto. Egualmente, una *malattia di Graves* può essere responsabile di una miopatia ed eccezionalmente di una rhabdomiolisi.

Va infine segnalato che occasional-

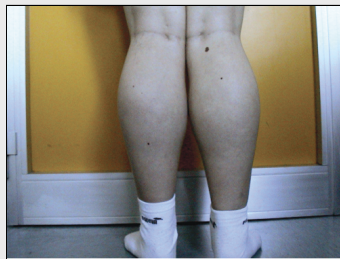
SINDROME CITOLITICA CRONICA PURA: LE CAUSE PRINCIPALI

- **Malattie muscolari:** errori congeniti del metabolismo muscolare, malattie acquisite del muscolo, miopatia da ipo/ipertiroidismo
- **Macrotransaminasemia:** macro-AST
- **Malattie epatobiliari**
 - Epatiti croniche infettive:* virali (HCV, HBV, HDV); da protozoi (*Leishmania infantum*)
 - Epatopatie autoimmuni e immunomediatae:* epatiti autoimmuni; colangiti autoimmuni, colangite sclerosante autoimmune, epatite celiaca, epatiti granulomatose (malattia di Crohn, sarcoidosi)
 - Epatopatie metaboliche e genetiche:* malattia di Wilson (< 40 anni); glicogenosi tipo III, VI, IX; mucopolisaccaridosi tipo VII; difetti congeniti della glicosilazione delle proteine; sindrome di Swachmann-Diamond; sindrome di Smith-Lemli-Opitz; deficit di apolipoproteina B (anche eterozigote); malattia da accumulo di fibrinogeno; difetti della catena energetica mitocondriale; emocromatosi genetica (> 20 anni)
 - Epatopatie da farmaci:* propiltiouracile, methotrexate
 - Malattia grassa del fegato:* steatosi, sindrome metabolica, apnee ostruttive nel sonno, steatoepatite non alcolica
 - Malattie endocrine:* malattia di Addison

Tabella III

Box 5 - UNA MALATTIA NON EPATICA

Adolescente di 13 anni, nata in Russia, istituzionalizzata, è adottata e vive ormai da alcuni anni in Italia. A un controllo biomorale occasionale è riscontrata un'elevazione di AST 4 x N; ALT 5 x N con γ GT normali, che si protrae pressoché invariata nei successivi controlli, configurando quindi il quadro biomorale di una sindrome citolitica cronica mista. In anamnesi c'è una un'emotrasfusione in periodo neonatale. Le sierologie per i



principali virus epatotropi non sono contributive. Esiste una positività per autoanticorpi anti-muscolatura liscia a un titolo di 1:40, le IgG sono 1066 mg/dl, la ceruloplasmina 25 mg/dl e l'attività protrombinica 92%. Viene inviata con il sospetto di un'epatite autoimmune. D. conduce una vita normale; è forse un po' pigra, non presenta epatosplenomegalia né segni clinici di malattia cronica epatobiliare. Esiste però un'evidente ipertrofia dei polpacci, cui corrispondono ecograficamente un quadro suggestivo di miopatia e un valore sierico di CPK di 7008 U/l.

Si tratta quindi di una miopatia clinicamente silente e identificata solo a partire da un'anomalia biomorale di scoperta fortuita. Si segnala tuttavia come all'esame obiettivo l'ipertrofia dei polpacci fosse fortemente suggestiva di una patologia muscolare.

mente, anche in un paziente con epatopatia nota, magari in trattamento farmacologico, un'elevazione imprevista delle aminotransferasi possa essere di origine muscolare, eventualmente secondaria a un *esercizio fisico intenso* o a un'*iniezione intramuscolare*. In questi casi l'incremento rispetto alla condizione di base delle aminotransferasi non supererà comunque 5 x N (Box 5).

Una volta esclusa una miopatia, andrà verificato se l'aumento delle aminotransferasi interessi entrambi gli

enzimi o solo la AST. Nel caso riguardasse la sola AST, è verosimile che si tratti di una macro-aminotransferasemia (*macro-AST*)⁹. Questa condizione è caratterizzata da un aumento isolato, moderato e persistente della AST, in assenza di elementi clinici suggestivi di una malattia epatica cronica. La condizione di macro-AST appartiene alla problematica più ampia dei macroenzimi, cioè di enzimi che presentano un peso molecolare più elevato rispetto alla norma, per il fatto di essere complessati con altre molecole

(di solito immunoglobuline di classe IgG e IgA). Queste macromolecole, non potendo essere filtrate dal glomerulo renale a causa del loro elevato peso molecolare, rimangono in circolo, con conseguente aumento della loro attività sierica. La macro-AST è una condizione relativamente poco conosciuta, spesso oggetto di indagini ingiustificate e ripetitive, di ospedalizzazioni e perfino di procedure diagnostiche invasive quali la biopsia epatica. La conferma della diagnosi richiede invece solo esami di laboratorio: un'elettroforesi o un dosaggio dell'AST nel sovrannatante prima e dopo incubazione con polietilenglicole (PEG). Il PEG, infatti, precipita le macromolecole e, di conseguenza, l'attività dell'AST residua nel sovrannatante risulterà significativamente ridotta. La macro-AST è, nel bambino, una condizione benigna.

Le *infezioni croniche da virus epatotropi* "obbligati" quali HBV, HDV e HCV sono condizioni facilmente identificabili con le opportune sierologie. Va segnalata la rara possibilità di infezioni sieronegative, cioè prive dei comuni elementi sierologici diagnostici. Per questo motivo, in presenza di specifici fattori di rischio (precedente contatto con emoderivati, infezione in un convivente), una specifica eziologia virale dovrebbe essere ricercata attraverso l'identificazione diretta nel siero, tramite reazione a catena di polimerasi, del rispettivo acido nucleico (HBV-DNA, HCV-RNA).

Sempre nell'ottica della diagnosi precoce di malattie suscettibili di un'efficace e appropriata terapia medica, andrà sempre valutata l'ipotesi di una *malattia autoimmune del fegato*. L'epatite autoimmune può infatti esordire anche in maniera subdola e in questo caso il riscontro di un aumento fluttuante e persistente delle aminotransferasi può rappresentarne la chiave diagnostica. La segnalazione di forme di leishmaniosi viscerale, che simulano una malattia autoimmune del fegato con esordio acuto o cronico, deve mantenere elevato il sospetto diagnostico specialmente in Italia, dove esistono ampie regioni geografiche a rischio di infezione¹⁰.

La causa più frequente di elevazio-

ne moderata e persistente delle aminotransferasi è l'*epatopatia steatosica*. In caso di eccesso di peso, l'aumento delle aminotransferasi è frequente anche se di grado variabile e non obbligatoriamente proporzionale all'entità di eccesso ponderale. In questi casi l'elevazione delle aminotransferasi è generalmente isolata, si associa a un quadro ecografico di fegato "iperecogeno" e ha la sua lesione istologica elementare nella steatosi dell'epatocita. Non va tuttavia dimenticato che, proprio per l'elevata prevalenza dell'obesità in età pediatrica e poiché la diagnosi di questa condizione è fondamentalmente di esclusione, ogni bambino obeso può sviluppare una qualunque patologia epatobiliare. Questo obbliga a escludere con ragionevole certezza tutte quelle malattie epatobiliari severe e curabili.

La steatosi isolata sembra avere un decorso benigno, mentre la steatoepatite non alcolica può invece evolvere anche verso la cirrosi, e la sua diagnosi può richiedere quindi una valutazione biotica. Il cardine del trattamento di questa condizione nei pazienti obesi è la perdita di peso attraverso un'educazione alla corretta alimentazione e all'attività fisica¹¹.

La *malattia celiaca* è associata a un ampio spettro di lesioni epatobiliari. Un aumento moderato delle aminotransferasi è presente in circa il 25% dei bambini celiaci alla diagnosi; tale aumento regredisce costantemente una volta instaurata una dieta priva di glutine. Talora l'aumento delle aminotransferasi è più rilevante, anche se egualmente reversibile con la dieta e si associa a quadri istologici di un'epatite scarsamente infiammatoria. Questa condizione, nota con il termine di "epatite celiaca", abitualmente silente dal punto di vista clinico, è una condizione glutine-dipendente, in quanto sia l'alterazione bioumorale sia la lesione infiammatoria tissutale si risolvono entro sei mesi dall'inizio della dieta priva di glutine, ma recidivano alla reintroduzione del glutine nella dieta. Quindi l'epatite celiaca deve obbligatoriamente entrare nella diagnosi differenziale di ogni aumento isolato delle aminotransferasi e deve essere

verificata con le opportune indagini sierologiche (EMA, anti-tTG¹²). Nei pazienti celiaci può svilupparsi però anche una vera e propria malattia autoimmune del fegato, nell'ampio spettro delle condizioni di alterata risposta immune associate alla celiachia. Questa condizione, a differenza dell'epatite celiaca, è grave, non reversibile con la dieta priva di glutine e necessita di un trattamento immunosoppressivo¹³.

Per la sua potenziale severità non andrà trascurata l'ipotesi di una *malattia di Wilson* (Box 6). Nel bambino sarà infatti raro ritrovare il patogeno anello corneale, mentre potranno orientare in senso diagnostico una ceruloplasminemia < 20 mg/dl, e una cupruria giornaliera > 100 µg. La presenza di uno o più elementi bioumorali suggestivi orienterà per una biopsia epatica per il dosaggio del rame epatico. Tuttavia, anche se, a causa dell'elevato numero delle mutazioni finora identificate, la sola analisi del gene non permette a tutt'oggi di affermare o escludere con assoluta certezza la diagnosi in un determinato paziente, la ricerca sistematica delle mutazioni dell'ATP7B ha recentemente permesso di identificare pazienti con malattia di Wilson con uno o anche più parametri del metabolismo del rame ampiamente nei limiti della norma¹⁴.

Accanto alla malattia di Wilson, altri *errori congeniti del metabolismo* possono presentarsi con un aumento persistente delle aminotransferasi: ad esempio le glicogenosi di tipo III, VI o IX, la mucopolisaccaridosi di tipo VII (condizione in cui le dismorfie tipiche sono assai modeste nei primi anni di vita) e i difetti congeniti di glicosilazione delle proteine, che si esprimono clinicamente come malattie di più organi e apparati con lieve dismorfia, turbe dell'emostasi e ritardo mentale. Il test di screening di quest'ultima condizione è lo studio dello stato di glicosilazione della transferrina tramite *isoelettrofocusing*, mentre la sua caratterizzazione diagnostica richiede una spettrometria di massa¹⁵.

Più recentemente è stato riconosciuto che altre rare malattie geneti-

che di differente natura, quali difetti della catena energetica mitocondriale o la sindrome di Swachmann-Diamond, possono egualmente presentarsi con un'elevazione isolata e persistente delle aminotransferasi¹⁶. In particolare, in caso di citopatia mitocondriale con interessamento epatico, è frequente la presenza di crisi convulsive "atipiche" e di difficile trattamento nell'ambito di una condizione clinica nota come sindrome di Alper. In questi casi il trattamento con acido valproico può scatenare un'insufficienza epatocellulare irreversibile e quindi deve essere utilizzato con prudenza.

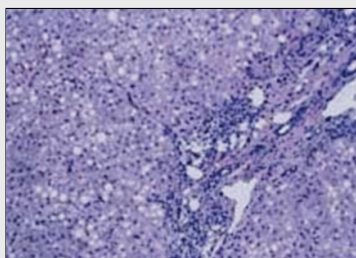
Lemocromatosi genetica, invece, pur essendo una condizione frequente nella popolazione generale, si manifesta solo eccezionalmente in età pediatrica. La sua identificazione precoce nell'adolescente o nel giovane adulto passa attraverso il dosaggio della ferritinemia, la misura della saturazione della transferrina (ferro sierico diviso per la capacità totale della transferrina di legare il ferro o TIBC). Una saturazione della transferrina > 45% suggerirà la diagnosi. La ricerca delle mutazioni conosciute del gene HFE potrà essere effettuata anche in età pediatrica, nel caso in cui un consanguineo sia affetto dalla malattia.

Dovrà inoltre essere considerata l'ipotesi della cronicizzazione di un danno epatico da farmaci di tipo idiosincrasico, che può svilupparsi con meccanismo immunomediato simil-autoimmune (come ad esempio nel caso del propiltiouracile¹⁷) o con danno di tipo colestatico.

Infine, se l'aumento delle aminotransferasi è isolato, asintomatico, non si associa a evidenza clinica di malattia epatobiliare, non si associa a eccesso di peso, riguarda entrambe le aminotransferasi, non supera le 5 x N e tale condizione "resiste" a qualsiasi tentativo di approccio diagnostico, questa condizione rientra nel quadro della *iperaminotrasferasemia cronica idiopatica*. Questa condizione plurietiologica, e in larga misura di causa sconosciuta, può anche risolversi spontaneamente durante il periodo di osservazione, specialmente nel lattante e

Box 6 - UNA MALATTIA SEVERA DEL FEGATO ANCHE SE ASINTOMATICA

Riscontro occasionale, a 7 anni, di un'elevazione asintomatica e persistente di entrambe le aminotransferasi, con AST da 4 a 6 x N e ALT da 5 a 7 x N con γ GT N. All'esame clinico esiste un'epatomegalia omogenea di consistenza aumentata. Un bilancio eziologico esteso su eventuali eziologie virali non è contributivo e non esistono elementi sierologici suggestivi di autoimmunità. L'ecografia del fegato mostra il quadro di un fegato prevalentemente ipercogeno come in caso di steatosi del parenchima. C. non è in eccesso di peso. Un dosaggio della ceruloplasmina plasmatica è di 24 mg/dl. Questo valore in quanto compreso tra 20 e 30 mg/dl è considerato nel range della normalità, così come è normale la cupremia. Tuttavia una cupruria basale mostra valori di 130 μ g nelle 24 ore per valori normali < 50 μ g e un test da carico con D-penicillamina; un chelante del rame mostra anch'esso valori elevati a 1200 μ g suggestivi di un accumulo di rame. Viene programmata una biopsia epatica che mostrerà una fibrosi portale



moderatamente infiammatoria e una steatosi prevalentemente microvescicolare. Il contenuto di rame epatico risulterà elevato (180 μ g/g di tessuto, v.n. < 50 μ g) e la ricerca di mutazioni del gene della malattia di Wilson mostrerà una omozigosi per la mutazione di più frequente riscontro in Europa centrale (His1069Gln).

Questo caso illustra bene come talora la malattia di Wilson possa essere difficile da diagnosticare per la normalità di alcuni suoi tipici parametri (in questo caso la ceruloplasmina). La diagnosi di malattia di Wilson non può essere trascurata, in quanto si tratta di una malattia potenzialmente letale, ma di cui esiste un efficace trattamento medico.

nel bambino piccolo¹⁸. Nei pazienti, comunque sottoposti a un esame bioptico, lo spettro delle lesioni è molto variabile: una percentuale non trascurabile, da un quinto a un terzo dei casi, a seconda delle casistiche, presenta un quadro istologico sostanzialmente normale, oppure alterazioni di grado lieve e comunque non significative; altri presentano una steatosi "semplice" o una steatoepatite spesso associata a obesità, altri infine una malattia infiammatoria di moderata entità. Solo una minoranza dei soggetti ha un quadro di inattesa severità quale una cirrosi conclamata¹⁹.

LA SINDROME CITOLITICA CRONICA MISTA (Tabella IV)

Si caratterizza per la contemporanea presenza di evidenza bioumorale di epato- e colangiopatia persistente e si esprime con una moderata elevazione di entrambe le aminotrasferasi (valori tra 2 e 10 x N) con associata elevazione delle γ GT tra 2 e 10 x N. Si tratta di condizioni rare, frequentemente solo

paucisintomatiche (prurito isolato), anche se si associano (a un attento esame clinico) a evidenza di malattia epatobiliare (ad esempio epatomegalia di consistenza aumentata). Possono presentare questo quadro bioumorale anche condizioni che in acuzie abbiamo già visto come sindromi citoli-

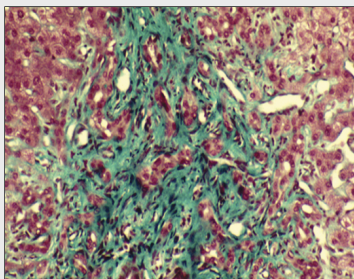
SINDROME CITOLITICA CRONICA MISTA: LE CAUSE PRINCIPALI

- Colangite sclerosante indipendentemente dalla sua eziologia
- Dilatazione cistica del coledoco
- Colestasi progressiva familiare di tipo 3
- Sindrome di Alagille
- Deficit di α -1-antitripsina
- Epatite granulomatosa (sarcoidosi)
- Fibrosi cistica
- Malattia da trapianto contro l'ospite (GVH) cronica (nel paziente trapiantato di midollo osseo)
- Rigetto cronico duttopenico (nel paziente trapiantato di fegato)

Tabella IV

Box 7 - UNA COLESTASI GENETICA

Primogenito; colestasi gravidica a γ GT elevate nella madre risoltasi al parto. A 15 mesi riscontro occasionale di ittero sclerale con una bilirubina totale di 3,70 mg/dl e diretta di 3,22 mg/dl. Inoltre le ALT sono 5,5 x N, le AST 4,5 x N e le γ GT 4 x N e gli acidi biliari 173,2 mmol/l (vn <18). L'albumina (4,2 g/dl) e l'attività protrombinica (93%) sono normali. L'ecografia epatobiliare mostra una ecostruttura diffusamente accentuata e una colecisti a contenuto iperecogeno. La colangio-RM non mostra anomalie di struttura delle vie biliari extraepatiche. Viene eseguita una biopsia epatica percutanea che evidenzia una fibrosi portale con infiltrato infiammatorio polimorfo. Esiste inoltre una proliferazione colangiolare con alcuni trombi biliari intraluminari. Viene iniziata una terapia con acido ursodesossicolico ad alte dosi (40 mg/kg/die) che si associa a una scomparsa dell'ittero e a una normalizzazione dell'iperbilirubinemia (0,75 mg/dl). La sorveglianza bioumorale documenterà una significativa anche se incompleta riduzione delle aminotransferasi (AST 2 x N, ALT 2,7 x N), delle γ GT (1,5 x N) e degli acidi biliari (76,7 mmol/l). La funzione epatocellulare si mantiene stabile. L'analisi molecolare del gene ABCB4, responsabile della sintesi della proteina deputata al trasporto nella bile dei fosfolipidi, mostrerà una condizione di doppia eterozigosi per una mutazione missense di origine paterna e una di tipo codone di stop di origine materna, a sua volta responsabile della colestasi gravidica nella madre. In conclusione, si tratta di una malattia rara del trasporto biliare, suscettibile, almeno parzialmente, di un trattamento medico e svelata da una sindrome bioumorale mista, questa volta sintomatica.



tiche acute miste, come le malgiunzioni pancreatico-biliari e in particolare la dilatazione fusiforme del coledoco in fase non ostruttiva, la colangite sclerosante, indipendentemente dalla sua eziologia e sempre al di fuori delle acuzie ostruttive, oppure in condizioni di danno cronico delle vie biliari intraepatiche come in caso di *sindrome di Alagille*, *deficit di α -1-antitripsina*, *fibrosi cistica* o di *sarcoidosi biliare*. Esistono poi patologie "nuove", tipiche del paziente trapiantato, in cui l'interazione tra sistema immune (proprio o dell'ospite) e fegato (proprio o trapiantato) si combina variamente (rigetto cronico duttopenico o GVH epatica nel trapianto di midollo osseo). Infine, tra le *colestasi progressive familiari*, quella denominata di tipo 3, e legata a un difetto della secrezione biliare di aminofosfolipidi da difetto del trasportatore ABCB4, tipicamente presenta una sindrome citolitica cronica mista, talora silente o anche associata a colelitiasi (secondaria). In tutte queste condizioni comunque colestatiche gli acidi biliari nel siero sono comunque elevati con ampia variabilità di gradi (Box 7 e 8).

Box 8 - UN'ALTRA COLESTASI GENETICA E... NON SOLO

Primogenita di genitori non consanguinei. La gravidanza è stata caratterizzata da ritardo di crescita intrauterina e oligoidramnios. Nasce da parto cesareo con un peso di 2190 g. È allattata al seno. Viene inviata dal suo curante per il riscontro occasionale di una sindrome citolitica cronica mista. Sporadicamente ha prurito. All'esame clinico, a 2 anni, pesa 12,400 kg (60° centile), le condizioni nutrizionali sono buone e non presenta lesioni da grattamento, tuttavia è evidente un'epatomegalia moderata, prevalente al lobo sinistro, di consistenza aumentata, non è presente splenomegalia. Esiste un soffio sistolico 2/6 percepibile prevalentemente posteriormente. Gli esami di laboratorio confermano in sostanza i dati di ingresso: l'esame emocromocitometrico è normale: GB 11.900/mm³, N 20%, L 71%, Hb 13,3 g/dl, VGM 82,5 fl, piastrine 231.000/mm³, reticolociti 124.000/mm³, così come la bilirubina totale (0,85 mg/dl), AST sono 3 x N, ALT 4,9 x N e γ GT 11 x N; la fosfatasi alcalina è anch'essa elevata a 1378 U/l e gli acidi biliari sono egualmente elevati a 51,8 ng/ml. Anche il colesterolo totale è elevato (279 mg/dl), mentre sono normali albumina (4,8 g/dl), gammaglobuline (0,7 g/dl) e attività protrombinica (100%). Si tratta, quindi, di una sindrome colestatica cronica solo moderatamente sintomatica (prurito) con una funzione epatocellulare conservata. Il viso è caratteristico, pur non essendo "tipico": triangolare con mento appuntito e fronte bombata. L'ecodoppler conferma il sospetto clinico di stenosi periferica dell'arteria polmonare sinistra. L'esame oftalmologico con lampada a fessura rileva un embriotoxon bilaterale e, infine, un esame radiologico della colonna evidenzia una vertebra a farfalla. Questi dati clinici, che saranno poi confermati dall'indagine genetica che identificherà una mutazione del gene JAGGED 1, sono sufficienti per porre diagnosi di *sindrome di Alagille*.



CONCLUSIONI

L'attitudine pratica di fronte a un paziente in età pediatrica con un'alterazione degli enzimi epatici presenta numerose peculiarità rispetto all'atteggiamento abitualmente consigliato nei confronti del paziente adulto^{20,21} in relazione alla differenze relative di ruolo eziologico nelle diverse età della vita e alla rilevante varietà delle eziologie in gioco nell'età pediatrica²².

L'identificazione di alcune sindromi bioumorali permette un migliore inquadramento del problema nel suo contesto clinico e una più razionale selezione degli esami diagnostici di "secondo" livello utili per l'inquadramento diagnostico. Va sottolineato che, per la definizione di queste sindromi cliniche, è necessario testare anche l'attività delle γ GT²³. La priorità diagnostica va infine sempre finalizzata all'identificazione di malattie potenzialmente severe e curabili (malattia di Wilson, ma-

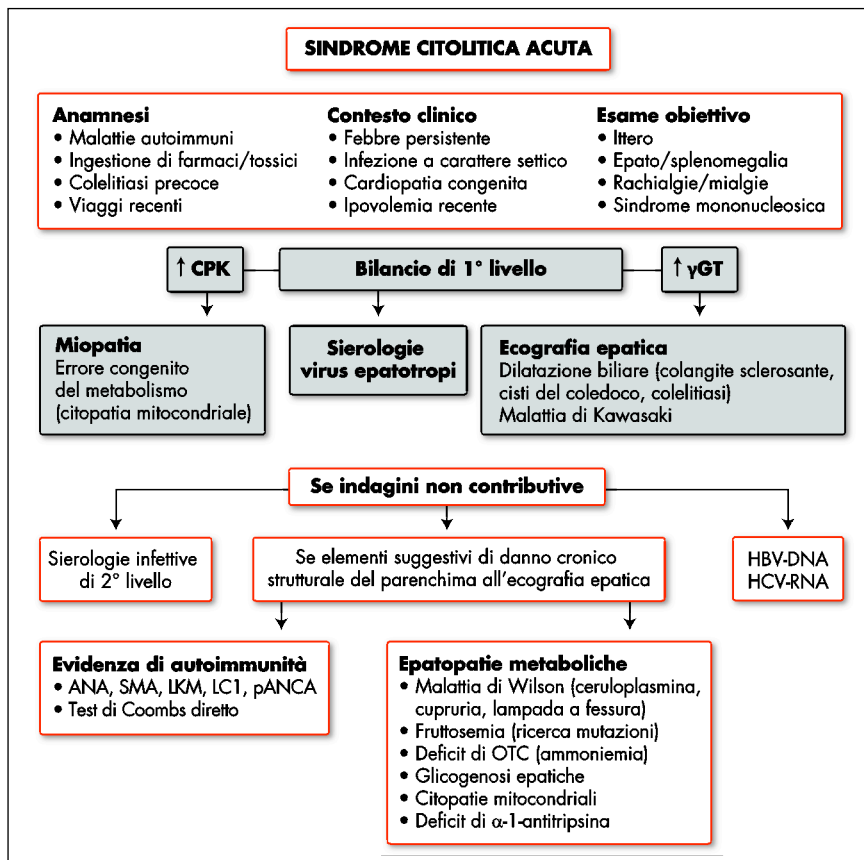


Figura 1

lattie autoimmuni del fegato) (Figure 1 e 2).

In caso di citolisi persistente, la decisione di un eventuale esame bioptico andrà discussa con la famiglia e individualizzata anche in considerazione dello scarso ruolo dell'esame bioptico nell'operare significative modifiche dell'atteggiamento terapeutico²⁴.

Indirizzo per corrispondenza:

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

Bibliografia

1. Maggiore G, De Giacomo C, Giancola A. Aumento delle transaminasi sieriche nel bambino. *Medico e Bambino* 1990;9:14.
2. Massei F, Palla G, Ughi C, Macchia P, Maggiore G. Cholestasis as a presenting feature of acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:721-2.
3. Sokal EM, Melchior M, Cornu C, et al. Acute parvovirus B19 infection associated with

- fulminant hepatitis of favourable prognosis in young children. *Lancet* 1998;352:1739-41.
4. Bernard O, Hadchouel M, Scotto J, Odièvre M, Alagille D. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr* 1981;99:704-11.
5. Squires RH, 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.
6. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Basset M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:395-405.
7. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JG. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut* 1999;45:129-33.
8. Kamath BM, Dhawan A, Mieli-Vergani G. Raised serum transaminases: not always liver disease. *Arch Dis Child* 2000;82:270-1.
9. Caropreso M, Fortunato G, Lenta S, et al. Prevalence and long-term course of macroaspartate aminotransferase in children. *J Pediatr* 2009;154:744-8.
10. Sciveres M, Riva S, Campani D, et al. Visceral leishmaniasis mimicking autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:639-42.
11. Maggiore G, Sciveres M. Il fegato grasso del bambino: malattia o disturbo cosmetico? *Medico e Bambino* 2007;26:105-10.
12. Maggiore G, Caprai S. Liver involvement in

MESSAGGI CHIAVE

□ Un aumento, nel siero, degli "enzimi epatici" può essere associato a diversi scenari clinici che variano da condizioni con evidenti segni e/o sintomi di malattia epatobiliare a quadri clinici asintomatici in cui l'anomalia di laboratorio è di riscontro fortuito.

□ L'attitudine pratica di fronte a un paziente pediatrico con un'alterazione degli enzimi epatici presenta numerose peculiarità rispetto all'atteggiamento abitualmente consigliato nell'adulto, in relazione alla pluralità delle eziologie in gioco in età pediatrica.

□ Una delle più caratteristiche modalità di esordio dell'epatite autoimmune del bambino è quella di un'epatite acuta sintomatica, clinicamente indistinguibile da un'epatite acuta infettiva.

□ Anche se con minor frequenza rispetto all'adulto, numerosi farmaci di uso pediatrico possono determinare un danno epatico, caratterizzato da marcato aumento delle aminotransferasi con le caratteristiche del danno epato-cellulare.

□ L'ischemia del fegato rappresenta la più frequente causa di marcata elevazione delle aminotransferasi nell'adulto.

□ In caso di aumento asintomatico e persistente delle aminotransferasi andrà sempre esclusa una miopia pauci/asintomatica mediante il contemporaneo dosaggio della CPK.

□ La causa più frequente di elevazione moderata e persistente delle aminotransferasi è l'epatopatia steatosica.

□ Un'elevazione isolata dell'aspartato-aminotransferasi suggerisce una macrotransaminasemia.

□ La "epatite celiaca", condizione glutine-dipendente caratterizzata da un'elevazione moderata delle aminotransferasi e sostenuta da una lesione infiammatoria epatica che si risolve con la dieta priva di glutine ma recidiva alla sua reintroduzione nella dieta, deve obbligatoriamente entrare nella diagnosi differenziale di ogni aumento isolato delle aminotransferasi e deve essere verificata con le opportune indagini sierologiche.

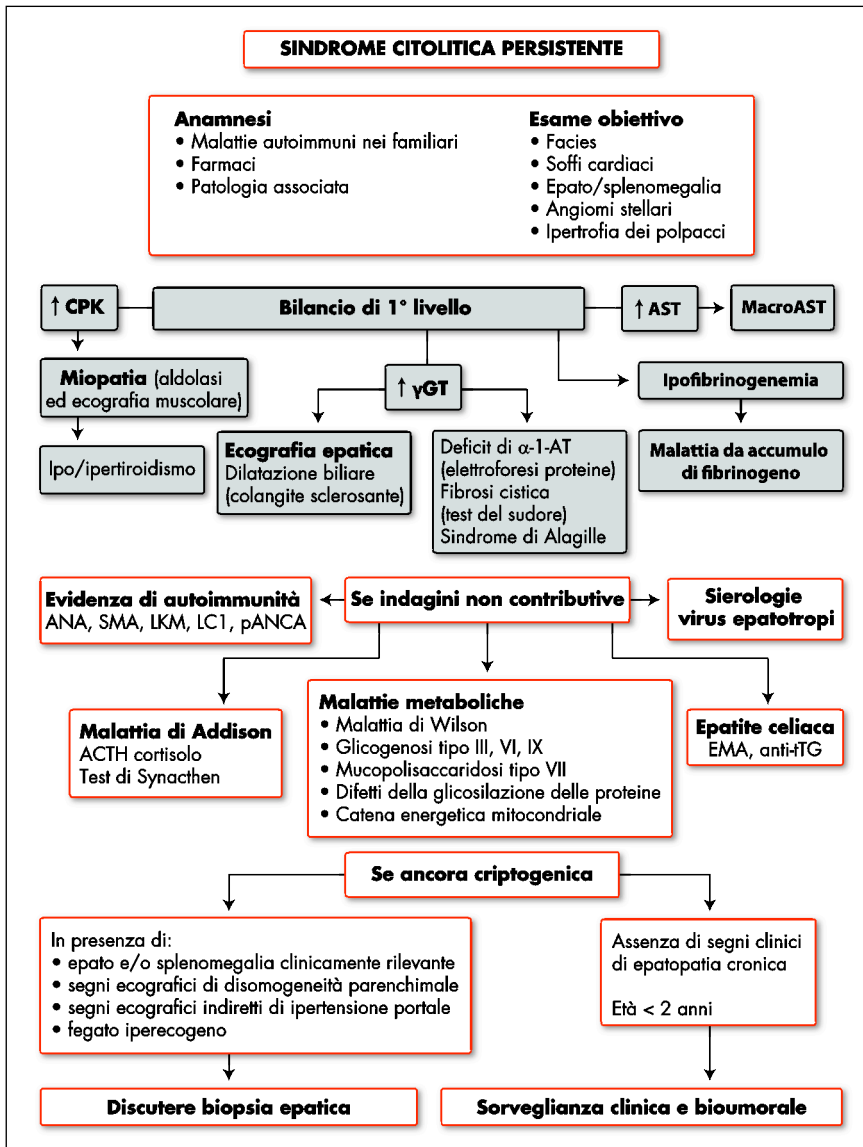


Figura 2



celiac disease. Indian J Pediatr 2006;73:809-12.

13. Caprai S, Vajro P, Ventura A, Sciveres M, Maggiore G; SIGENP Study Group for Autoimmune Liver Disorders in Celiac Disease. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:803-6.

14. Caprai S, Loudianos G, Massei F, Gori L, Lovicu M, Maggiore G. Direct diagnosis of Wilson disease by molecular genetics. J Pediatr 2006;148:138-40.

15. Mandato C, Brive L, Miura Y, et al. Cryptogenic liver disease in four children: a novel congenital disorder of glycosylation. Pediatr Res 2006;59:293-8.

16. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. J Gastroenterol 2005;40:820-6.

17. Maggiore G, Larizza D, Lorini R, De Giacomo C, Scotta MS, Severi F. Propylthiouracil hepatotoxicity mimicking autoimmune chronic active hepatitis in a girl. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989;8:547-8.

18. Bugeac N, Pacht A, Mandel H, et al. The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. Arch Dis Child 2007;92:1109-12.

19. Zancan L, Bettiol T, Rini A, et al. Chronic idiopathic hypertransaminasemia. Minerva Pediatr 1996;48:209-16.

20. Craxi A, Almasio P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. J Hepatol 1996;25 (suppl 1):47-51.

21. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ 2005;172:367-79.

22. Maggiore G. Approccio diagnostico al bambino con aminotransferasi elevate. Area Pediatrica 2002;3:4-15.

23. Maggiore G. L'esplorazione biomorale del fegato: il bilancio epatico. Medico e Bambino 2009;28:649-53.

24. Saluena I, Ortega L, Devesa MJ, et al. Utility of liver biopsy in the etiologic diagnosis of biochemical liver abnormalities of unknown cause. Gastroenterol Hepatol 2007;30:325-30.