

*Tre casi molto istruttivi che sottolineano la complessità della patologia autoimmune del fegato. Tre casi che ci inducono a una riflessione sulla relazione tra infezione virale e attivazione di una risposta autoanticorpale policlonale ("immune e autoimmune"), con le conseguenti insidie diagnostiche; sulla relazione tra durata dell'esposizione al glutine e comparsa di altre malattie autoimmuni nel soggetto celiaco; sulla non sempre facile classificazione (e riconoscimento) dell'epatite autoimmune ma, anche, sul forte significato diagnostico di un dato di laboratorio facilmente rilevabile come l'ipergammaglobulinemia.*

## TANTO RUMORE PER...

*Elena Verucci - Pisa*

La storia di Matilde ha inizio il 6 settembre '99, all'età di 5 anni e 3 mesi, con il riscontro occasionale di citolisi epatica asintomatica in corso di un bilancio pre-adenoidectomia (AST 18 x N, ALT 45 x N,  $\gamma$ -GT N). Le condizioni generali della bambina sono buone, e all'esame obiettivo non risulta niente di importante: in particolare il fegato è, per dimensioni e consistenza, nella norma, e non è presente ittero. All'ecografia epatobiliare il fegato appare moderatamente aumentato di dimensioni con margine inferiore arrotondato ed ecostruttura indenne da lesioni focali sospette. Le vie biliari intra ed extraepatiche non sono dilatate; sono invece apprezzabili alcune piccole tumefazioni linfonodali di aspetto reattivo in sede ilare epatica. Il laboratorio mostra la tendenza a una regressione spontanea e rapida degli indici di citolisi epatica (ALT 18 x N, AST 6 x N il 10 settembre). Il resto del bilancio biochimico non è significativo (GB 7100/mm<sup>3</sup>, N 24%, L 65%, Hb 11,9 mg/dl, VGM 76 fl, piastrine 239.000/mm<sup>3</sup>, VES 20 mm/h, bilirubina tot 0,41 mg/dl, albumina 4,0 mg/dl, gammaglobuline 1,0 mg/dl, IgG 957 mg/dl, IgA 79 mg/dl, IgM 346 mg/dl, attività protrombinica 78%).

Le ricerche virologiche sul siero evidenziano l'assenza di HBsAg, di HAV IgM e di HCV, la presenza di anti-HBs post-vaccinali. In assenza di evidenza di infezione da virus epatotropi obbligati viene ricercata evidenza sierologica per una infezione da virus epatotropi facoltativi.

La sierologia per EBV è positiva per IgM e negativa per IgG. Ma non solo, anche la sierologia per CMV IgM è positiva (1:40) con presenza di un titolo IgG di 1:4700. Inoltre, davanti a una citolisi criptogenica è d'obbligo ipotizzare una patogenesi autoimmune o immunomediata, e quindi ricercare nel siero sia gli autoanticorpi che caratterizzano i principali sottotipi delle epatiti autoimmuni che gli anticorpi anti-endomisio, eventualmente suggestivi di una patologia indotta da glutine.

Il dosaggio degli autoanticorpi mostra una ANA positività (titolo 1:40) con aspetto "speckled", e la presenza di SMA presenti con un titolo di 1:80. Inoltre anche gli anticorpi anti-endomisio (IFA) risultano presenti.

Si tratta quindi di una epatite da EBV, di una epatite da CMV, di una epatite autoimmune eventualmente associata a celiachia o di una epatite celiaca? Si decide, viste le buone condizioni di Matilde, per una sorveglianza attiva. A distanza di quattro settimane viene eseguito un controllo biochimico che mostra una totale normalizzazione delle transaminasi:

- la sierologia per EBV negativa sia per le IgM che per le IgG;
- gli autoanticorpi (ANA, SMA, LKM) si sono negativizzati;
- gli anticorpi anti-endomisio non sono più presenti;
- invece esiste una progressione del titolo IgG anti-CMV da 1:4700 → 9200 con persistenza delle IgM e con antigenemia CMV positiva (11 cellule 10<sup>6</sup> PMN → 2 cellule 10<sup>6</sup> PMN).

## Conclusioni

Matilde ha avuto quindi una epatite acuta da CMV, ma per giungere a questa conclusione è stato necessario attendere la normalizzazione degli altri esami di laboratorio, che potevano suggerire ulteriori ipotesi diagnostiche: 1. epatite da virus EBV; 2. epatite autoimmune suggerita dalla positività degli autoanticorpi, anche

se in realtà Matilde non ha mai presentato ipergammaglobulinemia o aumento significativo degli indici di flogosi o una positività del test di Coombs; 3. epatite celiaca in base al primo riscontro di positività degli EMA, assenti però al controllo successivo, così come negativa è risultata la anti-transglutaminasi tissutale.

## INTESTINO E FEGATO: UNITI NEL BENE...UNITI NEL MALE

*Giuliano Torre - Trieste*

### IL CASO DI CAMILLA

Secondogenita, nata a termine di gravidanza. Peso neonatale 3410 g. Nessun problema perinatale. Allattamento al seno per nove mesi e quindi svezzamento con accettazione difficile (in precedenza, a 7 mesi, rifiuto totale). Nessun problema di rilievo fino all'età di 2 anni e mezzo, poi progressivo rallentamento della crescita ponderale (dal 75° centile al 10° in qualche mese); la statura progredisce regolarmente. All'età di 3 anni, per URI recidivanti (unico sintomo in quel momento), intervento di adenoidectomia: dagli esami preoperatori riscontro di anemia sideropenica (Hb 9,2, MCV 65). A breve distanza compaiono distensione addominale, meteorismo, alvo irregolare fino a diarrea e vomiti.

**Agosto '93:** ricovero in Clinica e diagnosi di celiachia (AGA ed EMA positivi; xilosemia patologica, ipoprotidemia, conferma di anemia severa: Hb 7,4, MCV 61; atrofia subtotale alla biopsia); riscontro inoltre di elevazione delle transaminasi (AST 102, ALT 154) senza colestasi, interpretata come epatite celiaca (non evidente alcuna altra delle cause ricercate). Inizio di dieta senza glutine, che non viene seguita con il dovuto scrupolo. L'anemia comunque si corregge del tutto e la crescita riprende.

**Gennaio '94:** ricovero per ripresa di sintomi gastrointestinali (vomiti, diarrea, calo di peso dopo un iniziale recupero) che vengono attribuiti alla dieta non corretta; ancora positivi gli anticorpi della celiachia; AST 102/151, ALT 154/197 a due controlli successivi. Nuovamente negative tutte le indagini per cause infettive e metaboliche per l'elevazione delle transaminasi; sospetto di epatite autoimmune, che viene negata dall'assenza di ipergammaglobulinemia e di autoanticorpi (ANA, SMA, LKM, LC1). Si insiste pertanto sul corretto rispetto della dieta aglutinata.

**1994-1997:** controlli sporadici e in altra sede.

**Gennaio '98:** la bambina, che peraltro è in ottime condizioni cliniche (peso e statura ambedue al 75° centile, assenza di sintomi gastrointestinali), manifesta ancora l'ipertransaminasemia (AST 138/85, ALT 207/112). Nuovamente non emerge alcuna spiegazione per il problema. Gli autoanticorpi sono negativi, le immunoglobuline sono più alte rispetto all'anno precedente (IgG 1436). Nell'occasione (l'unica) AGA ed EMA sono normali. Si attende ancora. La bambina continua a stare benissimo, continua a non fare bene la dieta (mancano dati relativi agli anticorpi).

**Settembre '99:** situazione clinica invariata (clinica muta, dieta non corretta). EMA e anti-hTTG positivi, AST 315, ALT 399. Positività per anticorpi anti-muscolo liscio (1:80). Biopsia epatica: necrosi intralobulare, infiltrato infiammatorio degli spazi portali, necrosi apoptotica della membrana limitante. Viene posta diagnosi di epatite autoimmune. La bambina viene messa in trattamento con ciclosporina (scelta per la sua efficacia e per evitare alla bam-

bina gli effetti collaterali della terapia steroidea), rinforzando il messaggio dietetico, che da quel momento, come era comprensibile, trova ascolto e una risposta molto più motivata nella famiglia.

Nei mesi successivi la risposta alla ciclosporina è discreta ma non ottimale: i valori delle transaminasi si riducono, ma non normalizzano (AST 65, ALT 85), nonostante i livelli ematici di CyA siano mantenuti attorno a 120-150 ng/ml. In compenso si normalizzano i valori degli antiendomio e anti-hTTG (finalmente segue la dieta!).

**Marzo 2000:** nuova elevazione delle transaminasi (AST 133/139, ALT 168/203) che non risponde a un aumento della dose di Neoral (fino a un livello ematico di 277). Da notare che in quel momento ripositivizzano gli anti-hTTG. Si lascia la strada nuova per riprendere quella vecchia: trattamento con cortisone (1 mg/kg), cui si associa l'azatioprina (1.5 mg/kg). La risposta è drammatica: normalizzazione delle transaminasi.

**Da allora a oggi:** due ricadute di transaminasi nelle due occasioni in cui la terapia steroidea è stata ridotta a 10 mg/die (la bambina pesa 45 kg) e a 15 mg/die. Dopo la seconda ricaduta, che ha peraltro risposto immediatamente all'elevazione della dose di steroide, il dosaggio dell'azatioprina è stato portato a 2 mg/kg, e tale è rimasto. Evidenza di osteopenia alla densitometria ossea, per cui inizia trattamento con alendronato.

La dose attuale di steroide è 7,5 mg/die alternati a 5 mg/die. Il controllo della malattia è ottimo: AST 34, ALT 25, IgG 1112, anticorpi anti-muscolo liscio assenti, anti-hTTG negativi.

Per il futuro si è programmato:

- terapia immunosoppressiva per almeno 3 anni in totale, associata a dieta senza glutine, perfetta prima del tentativo di sospendere il trattamento (preceduto da biopsia epatica);
- dose minima efficace di steroide da associare all'azatioprina.

## Conclusioni

Gli elementi significativi del caso sono:

- la lunga durata (6 anni) di elevazione delle transaminasi del tutto asintomatica, attribuita a celiachia mal curata, in assenza di alcun altro elemento per autoimmunità specifica verso il fegato;
- la risposta non ottimale alla ciclosporina, ottima allo steroide per dosi fino a 0,2-0,3 mg/kg, con ricadute per dosi inferiori; miglior controllo dopo aumento dell'azatioprina a 2 mg/kg (conferma quindi dell'utilità dell'associazione);
- una ricaduta associata alla ripositivizzazione degli anti-hTTG;
- osteopenia da causa combinata (celiachia a dieta non adeguata, terapia steroidea);
- la diagnosi di celiachia al padre (asintomatico) dopo screening con hTTG; in precedenza, sei anni prima, era negativo per AGA ed EMA. È positivo per ANA e SMA (con transaminasi normali).

## IL CASO DI LAURA

**1988:** Primogenita, nata a termine da gravidanza regolare. Peso alla nascita 3150 g. Latte materno per 8 mesi, svezzata dal 5°. Crescita sempre al 50° centile per peso e statura. Frequenti infezioni respiratorie nel secondo anno di vita.

**1993:** riscontro di elevazione delle transaminasi (AST fino a 6x, ALT fino a 8x) con elevazione della  $\gamma$ -GT (3x) in corso di profilassi con Isoniazide (per TBC materna); assenza di sintomi. Dopo sospensione del farmaco (cui era stato attribuito il problema), ancora oscillazione delle transaminasi per qualche mese (2-4x la norma): negative tutte le ricerche per cause virologiche, metaboliche e autoimmuni (autoanticorpi, immunoglobuline).

**Gennaio 1994:** normalizzazione degli enzimi epatici; primo riscontro di elevazione delle IgG (1407 mg/dl) con assenza di autoanticorpi.

**Dicembre 1994:** transaminasi riconfermate normali; da qualche mese piccole perdite ematiche con le feci (anche tracce di muco), senza dolore addominale né febbre né scadimento delle

condizioni generali (il problema viene citato "di striscio" dalla famiglia e non viene indagato).

**Febbraio 1995:** ricovero per peggioramento dei sintomi intestinali, compaiono diarrea muco-ematica e febbre. Elevazione degli indici di flogosi, importante ipergammaglobulinemia (IgG 2566 mg/dl), positività per p-ANCA. Presenti nuovamente segni di interessamento epatico: AST 128, ALT 204,  $\gamma$ -GT 197; non iperbilirubinemia. Diagnosi di colite ulcerativa (endoscopia e istologia). Il quadro clinico si complica con un megacolon tossico in pochi giorni. Si inizia trattamento con steroide per via sistemica e metronidazolo; la risposta sui sintomi e sull'obiettività addominale è pronta (come anche sugli enzimi epatici), ma si manifestano disturbi oculari da terapia (aumento del tono, che richiede trattamento). Dopo un mese e mezzo di terapia antinfiammatoria si esegue biopsia epatica: diagnosi di colangite sclerosante (severo infiltrato infiammatorio portale e, soprattutto, periduttulare con i tipici aspetti "a cipolla"; fibrosi). Inizia terapia con acido ursodesossicolico (20 mg/kg), in aggiunta allo steroide (a scalare) e a mesalazina; negativi gli indici di flogosi, risolta la citolisi, ridotta l'ipergammaglobulinemia, risolta la clinica. Alla colonscopia di controllo, non evidenza di lesioni acute in atto.

**Ottobre 1995:** prima ricaduta di epatite (a 5 mg/die di steroide): AST, ALT; elevazione dei sali biliari, ripresa dell'ipergammaglobulinemia. Elevazione del dosaggio del deltacortene; inizia a rallentarsi la crescita staturale.

**Gennaio 1996:** per l'impossibilità di scendere con il dosaggio del cortisone e per la persistenza delle complicanze oculari (iper-tono, iniziale opacamento del cristallino), si associa azatioprina (1,5 mg/kg). La dose minima di steroide "in benessere" è di 5 mg/die (la bambina pesa 30 kg). A questo regime, malattia epatica e intestinale ben controllate (transaminasi, indici di flogosi, Ig, colonscopia); crescita sempre scadente e mai più normalizzazione del livello dei sali biliari. La diagnosi di colangite sclerosante viene confermata da colangiografia retrograda transpapillare. Si porta il dosaggio di UDCA a 30 mg/kg.

**Febbraio 1997:** ricaduta di colite senza epatite (in corso di tentativo di tenere lo steroide a 2,5 mg/die). Nuovo breve ciclo di cortisone a dosaggio più elevato, con ottima e pronta risposta.

**Settembre 1997:** ricaduta di colite, con "poco fegato" a un nuovo tentativo di stare a 2,5 mg/die di steroide: minima elevazione delle transaminasi, ma sali biliari elevati (10x); ipergammaglobulinemia (IgG 2115). Evidenza di osteopenia alla densitometria ossea; inizia alendronato (che non si sospenderà più).

**Maggio 1998:** ricaduta di colite ed epatite.

**Maggio 1999:** ricaduta di colite.

**Ottobre 1999:** colangite infettiva acuta e infezione da CMV, che obbliga a sospendere l'azatioprina, e viene trattata con terapia antibiotica e gancyclovir.

**Dicembre 1999:** ancora elevazione delle transaminasi, con ripresa dell'azatioprina come risparmiatore di steroide (altrimenti la dose deve essere elevata per controllare l'epatite). La crescita rimane scadente (velocità di crescita < 3° centile).

**Marzo-aprile 2000:** rivalutazione della situazione epatica per transaminasi sempre superiori alla norma (1,5-2x) e costante elevazione dei sali biliari (fino a 10x). Colangio-RM poco eloquente per lesioni intraepatiche, colecisti distesa, modesta dilatazione del coledoco. Ecografia: fine iperecogenicità diffusa del parenchima con disposizione periduttulare, colecisti dilatata, discreta dilatazione del coledoco. Biopsia epatica: infiltrato flogistico e fibrosi di grado più elevato rispetto ai dati precedenti. Viene aumentata la dose di azatioprina a 2 mg/kg.

**Giugno 2000:** ricaduta di colite, trattamento con aumento per breve tempo del cortisone. Non epatite biochimica.

**Ottobre 2000:** ricaduta di colite (pancolite severa). Si sospende l'azatioprina (dopo 6 anni complessivi), si ricorre a duplice terapia antibiotica (ciprofloxacina, metronidazolo); si riduce lo steroide a 5 mg/die alternati a 2,5, perché la crescita è ferma. La risposta sulla colite è buona, ma compaiono probabili effetti collaterali

dai nuovi farmaci (ipotensione, cefalea, malessere generalizzato), che obbligano a sospendere gli antibiotici.

**Dicembre 2000:** nuovi sintomi di ricaduta di colite. Si inizia la ciclosporina (5 mg/kg). Per un mese la risposta è soddisfacente, poi riprendono perdite muco-ematiche. Non evidenza, dal laboratorio, di danno epatico in atto. A giorni è prevista la rivalutazione endoscopica del colon per un giudizio sull'efficacia della ciclosporina dopo un mese complessivo di trattamento.

Rimangono aperte alcune questioni:

- necessità di giungere a un'ulteriore riduzione (se possibile a sospensione) del cortisone in relazione alla crescita;
- a quale altra strategia terapeutica fare ricorso qualora la ciclosporina venga considerata inefficace ad ottenere un risultato sulle lesioni coliche (methotrexate? talidomide?);
- va presa in considerazione l'ipotesi di colectomia?

## Conclusioni

Sono elementi significativi del caso:

- esordio in età precoce (a posteriori non è un'eccezione, ma è stato per noi il primo caso a tale età);
- difficoltà di diagnosi fino alla comparsa della colite (indagini classiche per ipertransaminasemia tutte negative; c'era una causa esterna che poteva giustificare l'epatite, l'andamento fluttuante dei valori aveva in effetti avuto un rapporto con l'assunzione e la sospensione dell'isoniazide; forse la biopsia - che è stata diagnostica - poteva essere fatta prima);
- alternanza nel tempo di espressione della malattia con epatite e colite, da sole o associate;
- corticodipendenza estrema, con benefici solo parziali e temporanei dall'associazione con altri farmaci (azatioprina, mesalazina, antibiotici);
- gestione delle (numerose) complicanze della malattia cronica intestinale ed epatica e delle terapie assunte: rallentamento/arresto della crescita, osteopenia, ipertono oculare e opacamento del cristallino, infezioni;
- maggiore utilità dell'ecografia rispetto alla RM nella definizione e nel monitoraggio nel tempo delle lesioni epatobiliari.

## UN BAMBINO GRASSO...

*Giuseppe Maggiore - Pisa*

Salvatore, secondogenito; nulla in periodo neonatale, presenta un normale accrescimento nel primo anno di vita. C'è familiarità per obesità, cardiopatia ischemica, diabete mellito tipo II e ipertensione arteriosa.

Viene visto in ambulatorio di pediatria generale per il bilancio di un eccesso di peso (peso > 97° centile) nell'ottobre 1998, e in quella occasione viene riscontrata una ipertransaminasemia con AST 2 x N, ALT 5 x N e  $\gamma$ -GT 1,5 x N.

Viene allora inviato in ambulatorio di epatologia: a 8 anni e 9 mesi pesa 47 kg (> 97° centile), è alto 136 cm e ha una pressione arteriosa di 120/80 mmHg. Non c'è nessun elemento clinico significativo a favore di una epatopatia cronica, e in particolare non è presente una epato e/o splenomegalia.

Un nuovo bilancio biomorale mostra: leucociti 7600/mm<sup>3</sup> N 51%, Hb 12,3 mg/dl, VGM 73 fl, piastrine 294.000/mm<sup>3</sup>, VES 18 mm/h, bilirubina totale 0,5 mg/dl, AST 2,5 x N e ALT 5,5 x N. L'albumina è 4,2 mg/dl e le gammaglobuline sono 1,5 mg/dl. Si riscontra aumento delle immunoglobuline IgG (1950 mg/dl) con normali valori di IgA (185 mg/dl) e IgM (88 mg/dl). Attività protrombinica 80%, PTT normale, fibrinogeno 360 mg/dl. Il colesterolo è 169 mg/dl e i trigliceridi 90 mg/dl.

Un primo bilancio eziologico della sua ipertransaminasemia mostra l'assenza di marcatori di infezione da parte dei tre principali virus epatotropi "obbligati" (HBsAg e anti-HBc, IgM anti-HAV, anti-HCV e HCV RNA assenti), le CPK sono normali, così come

gli ormoni tiroidei e i livelli di  $\alpha$ -1-antitripsina (131 mg/dl). Gli anticorpi anti-endomisio sono assenti e la ceruloplasmina è 44 mg/dl.

Un'ecografia addominale mostra un'ecostruttura parenchimale disomogenea, con caratteri di iperecogenicità, senza dilatazioni biliari e con due formazioni linfonodali in sede ilare. La diagnosi è quella di ipertransaminasemia correlata a obesità, e si decide di prescrivere un regime ipocalorico e di sorvegliare Salvatore.

Dopo due mesi effettua un nuovo bilancio e un complemento di indagini a scopo eziologico: le aminotransferasi sono pressoché invariate (AST 3 x N, ALT 5 x N), mentre le IgG si sono normalizzate (1300 mg/dl).

Inoltre le sierologie per EBV CMV non mostrano evidenza di infezione in atto. Gli autoanticorpi non organo-specifici (ANA, SMA e LKM) sono assenti nel siero.

Una cupruria basale delle 24 ore di 38 mgm con valori di 627 mgm/24 ore dopo carico con d-penicillamina elimina formalmente una malattia di Wilson. L'aderenza al regime ipocalorico è stata modesta e il peso di Salvatore è stazionario, così come sono sovrapponibili ai controlli precedenti le attività aminotransferasiche nel siero (AST 3 x N, ALT 6 x N,  $\gamma$ -GT 1,5 x N).

Viene nuovamente proposto un regime ipocalorico e Salvatore è rivisto dopo 7 mesi dalla prima visita ambulatoriale: l'esame clinico è sempre rigorosamente normale, tranne che per la presenza, questa volta, di una significativa riduzione di peso, di circa 4 kg. Salvatore non lamenta alcun sintomo. Il bilancio biomorale mostra però un ulteriore incremento dell'attività aminotransferasica con valori di d AST di 4 x N e di ALT di 10 x N con  $\gamma$ -GT 2 x N. Inoltre le IgG sono 2000 mg/dl, l'attività protrombinica è 89% e gli autoanticorpi (compresi gli anti-mitocondrio e i p-ANCA) sono ancora una volta assenti.

Viene eseguita biopsia percutanea, che mostra un'estesa fibrosi portale e settale con segni di rigenerazione nodulare. C'è inoltre una evidente neoduttulogenesi degli spazi portali con un denso infiltrato infiammatorio composto da eosinofili e aggregati di plasmacellule e di linfociti CD4 positivi che erodono dei dotti biliari. Da notare: nessuna traccia di steatosi.

La diagnosi definitiva sarà di malattia autoimmune del fegato sieronegativa con cirrosi con aspetti misti di epatite e colangite autoimmune (sindrome da overlap). Salvatore è attualmente trattato con successo con terapia immunosoppressiva.

Gli spunti di discussione che offre il caso di Salvatore?

1. Diffidare sempre della diagnosi di ipertransaminasemia correlata a obesità. Si tratta sempre infatti di una diagnosi di esclusione.
2. La presenza di una iperecogenicità alla ecografia non conferma la diagnosi di ipertransaminasemia da obesità. Un bambino grasso, in relazione anche alla diffusione del fenomeno del sovrappeso, può sviluppare una qualsiasi patologia epatobiliare non necessariamente correlata alla sua obesità.
3. Le malattie autoimmuni del fegato sono subdole, eccezionalmente silenti (asintomatiche, senza epato-splenomegalia, senza autoanticorpi con iper-IgG fluttuanti) e sempre rapidamente evolutive (cirrosi!).
4. Di fronte a un bambino con ipertransaminasemia ed eccesso ponderale considerare la relazione causa/effetto solo in presenza di una duratura e significativa riduzione delle transaminasi in occasione di una perdita di peso conseguente a regime ipocalorico.
5. Comunque... stare sempre all'erta.

