

FEGATO: AUTOIMMUNITÀ, TRAPIANTO, INFEZIONE

Questo corposo Focus di epatologia contiene un'aggiornatissima messa a punto sull'epatite autoimmune, sicuramente la più grave tra le epatiti a esordio acuto (un'ipotesi diagnostica da considerare in prima battuta, in un'epoca in cui l'epatite infettiva si è fatta, a sua volta, eccezionale), una messa a punto altrettanto aggiornata sullo stato dell'arte del trapianto epatico, con particolare riguardo alla situazione italiana, vista da un centro di eccellenza, e infine uno studio delle caratteristiche clinico-laboratoristiche dell'epatite oggi forse più comune, quella che accompagna l'infezione da EBV. Non è tutta l'epatologia, anche se quasi tutta la materia viene passata in rassegna nella diagnosi differenziale dell'epatite autoimmune e nelle indicazioni al trapianto, ma è comunque una buona fetta. Per la sua digestione si raccomanda di assumerla a piccoli bocconi.

Epatite autoimmune: cinquant'anni e non li dimostra!

GIUSEPPE MAGGIORE, MARCO SCIVERES

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Scuola di Specialità in Pediatria, Università di Pisa

AUTOIMMUNE HEPATITIS: FIFTY YEARS AFTER
(*Medico e Bambino* 21, 291-300, 2002)

Key words

Autoimmune hepatitis, Interface hepatitis, Immunosuppressive therapy, Cyclosporine, Liver transplantation

Summary

Autoimmune hepatitis (AIH) is an uncommon disease occurring mainly in women and characterised by the morphological changes of interface hepatitis on liver biopsy, hypergammaglobulinemia, elevated serum aminotransferases, and circulating autoantibodies. AIH is thought to have a basis in aberrant autoreactivity to hepatocyte antigens in genetically predisposed individuals. AIH is notably heterogeneous with respect to its clinical expression and laboratory features and patients may present without obvious clinical evidence of liver disease or with an acute hepatitis. Corticosteroids alone or in conjunction with azathioprine are the treatment of choice and result in remission induction in over 90% of patients. Sustained response to therapy may result in substantial regression of fibrosis even in advanced cases. Rapid withdrawal of immunosuppression is associated with high risk of disease relapse in many patients. Alternative strategies in patients who have failed to achieve remission on "standard therapy" include the use of cyclosporine. Liver transplantation is the treatment of choice in managing patients with decompensated disease unresponsive to "rescue" medical treatment.

L'epatite autoimmune ha più di cinquant'anni. La prima descrizione di Waldenström, in una adolescente, di una malattia infiammatoria del fegato rapidamente evolutiva verso la cirrosi, associata a ittero, con elevati livelli di immunoglobuline e amenorrea, risale infatti al 1950¹. La malattia venne battezzata "epatite lupoida" per le sue analogie sierologiche (presenza di anticorpi anti-nucleo) con il lupus eritematoso sistemico (LES), la malattia autoimmune allora più conosciuta². Il termine fu poi abbandonato quando fu chiaro che il fegato non era uno dei bersagli preferenziali del LES. Il riconoscimento dell'epatite autoimmune come entità autonoma sarà più tardivo; la malattia passerà attraverso la denominazione transitoria di "epatite cronica attiva HBsAg-negativa", a testimonianza dell'estraneità eziologica del virus dell'epatite B, in quegli anni unica causa riconosciuta di epatite cronica nell'uomo, quale unico criterio identificativo. La caratterizzazione di alcuni elementi sierologici presenti nel siero dei pazienti permise poi di precisare i criteri diagnostici della malattia e di identificarne almeno due sottotipi³.

Va segnalato come l'epatite autoimmune abbia una forte specificità pediatrica, con un picco di incidenza in età pre-puberale e con un ampio spettro di età alla diagnosi che non risparmia il primo anno di vita. Inoltre è pediatrica la prima descrizione dell'epatite autoimmune di tipo 2, cioè di quella forma non caratterizzata da autoanticorpi reattivi contro antigeni microsomiali⁴, così come è pediatrica l'identificazione molecolare (citocromo P450 2D6) dell'antigene bersaglio degli anticorpi LKM-1⁵.

Nel corso degli ultimi anni si è assistito a un poderoso sforzo scientifico per chiarire gli eventi molecolari che conducono alla malattia, e per meglio definirne il profilo epidemiologico e l'approccio terapeutico.

Scopo di questo articolo è esporre i risultati più recenti della ricerca, tessere di un mosaico ancora lungi dall'essere ricomposto interamente.

DEFINIZIONE CLINICA, EPIDEMIOLOGIA

L'epatite autoimmune è una entità clinica eterogenea, a causa sconosciuta, che identifica una malattia infiammatoria del fegato che non tende alla guarigione spontanea, ma che al contrario evolve attraverso successive ondate di necrosi, verso un danno irreversibile del parenchima epatico⁷.

L'epatite autoimmune è abitualmente caratterizzata da tre elementi distintivi⁸:

1. severità del suo decorso, in quanto evolve "naturalmente" verso la cirrosi e l'insufficienza epatocellulare;
2. associazione con fenomeni autoimmuni sia per il frequente riscontro nello stesso paziente o nei parenti di primo grado di specifiche malattie autoimmuni, che per la presenza nel siero di caratteristici autoanticorpi;
3. risposta al trattamento immunosoppressivo, anche in presenza di una severa compromissione funzionale d'organo⁹.

L'epatite autoimmune è una malattia rara e la sua prevalenza è variabile in popolazioni diverse. Tra gli individui adulti, di razza bianca, nel Nord-Europa, la sua prevalenza

stimata è di circa 17 casi per 100.000 abitanti con una incidenza di 1,9 casi per 100.000/anno¹⁰. Nella popolazione giapponese la sua incidenza è invece stimata non superiore a 0,015 per 100.000/anno e, in Brasile, l'epatite autoimmune è responsabile non più del 5-10% delle epatiti croniche. Non esistono studi analoghi in età pediatrica; in generale si può affermare che un centro pediatrico di riferimento effettui 4-5 diagnosi per anno; che la malattia interessa circa il 2,5% dei pazienti afferenti al centro e il 50% circa delle epatiti croniche con segni di attività. L'unico dato certo è che l'epatite autoimmune rende conto del 2,6% e del 5,9% dei trapianti di fegato, rispettivamente secondo il registro europeo e del National Institute of Health.

È necessario ricordare come esistano importanti differenze tra l'epatite autoimmune dell'adulto^{11,12} e quella del bambino^{4,6}. Nel bambino la maggior parte dei pazienti si presenta con una malattia indistinguibile da un'epatite acuta virale, con ittero, epatomegalia e talora segni di severa compromissione epatocellulare. Nell'adulto, invece, la paucisintomaticità, la presenza di una attività citolitica moderata e la scarsità di fibrosi nel reperto bioptico possono condizionare la scelta di non trattare farmacologicamente la malattia.

DIFFERENTI SOTTOTIPI DI EPATITE AUTOIMMUNE

La peculiarità del profilo autoanticorpale permette di identificarne classicamente due forme distinte:

- epatite autoimmune di tipo 1, caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi anti-muscolatura liscia e/o di anticorpi anti-nucleo^{6,13};
- epatite autoimmune di tipo 2, caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi anti-microsoma di fegato e di rene e/o di anticorpi anti-citosol epatico^{4,6}.

Un terzo tipo di epatite autoimmune, caratterizzato dalla presenza di autoanticorpi contro un antigene organo-specifico denominato SLA¹⁴, è stato recentemente ricondotto al tipo 1.

Le differenze tra le due principali sub-entità della malattia sono sia nella presentazione clinica che probabilmente in alcuni meccanismi patogenetici¹⁵.

L'epatite autoimmune di tipo 2 ha un'età di esordio significativamente più precoce, anche nel corso del primo anno di vita, e questo la identifica di gran lunga come una condizione pediatrica. Inoltre la precocità dell'esordio si associa spesso, nel tipo 2, a un esordio acuto/severo, talora con le caratteristiche di un'epatite fulminante^{16,17}. L'epatite autoimmune di tipo 1 è la forma di gran lunga più conosciuta nell'adulto, con due picchi di incidenza egualmente suddivisi: uno nell'adolescente/giovane adulto, e uno oltre i 30 anni.

L'iperammaglobulinemia, tipica del tipo 1, è più moderata nel tipo 2, e occasionalmente è anche assente. Istologicamente il tipo 2 può presentare quadri di attività molto moderata, e comunque non si associa mai alla presenza di lesioni biliari.

Inoltre, anche il pattern delle manifestazioni extraepatiche differisce tra le due sub-entità con una prevalenza di tiroiditi, vitiligo e alopecia nel tipo 2 e di vasculiti e artrite cronica nel tipo 1.

Infine, alcune differenze nel pattern citochinico e nella prevalenza di alcuni polimorfismi genetici sembrerebbero confermare la presenza di differenze patogenetiche tra le due sub-entità^{18,19}.

ASPETTI PATOGENETICI

Il modello patogenetico applicabile all'epatite autoimmune, così come alla maggior parte delle malattie autoimmuni, distingue tra fattori genetici, probabilmente multipli, che sottendono una "disregolazione" ereditaria del sistema immune, e fattori ambientali.

Più in dettaglio possiamo immaginare che, per effetto di un fattore ambientale scatenante, alcuni autoantigeni innescano una risposta autoimmune sfruttando alcune "debolezze", geneticamente determinate, nel complesso concatenarsi di eventi che dalla presentazione dell'antigene porta all'attivazione di cellule T helper specifiche e, conseguentemente, all'attivazione dell'effettore del danno, sia esso anticorpo-mediato che cellulo-mediato, il tutto secondo l'orchestrazione del complesso sistema di citochine immunomodulanti²⁰ (Figura 1).

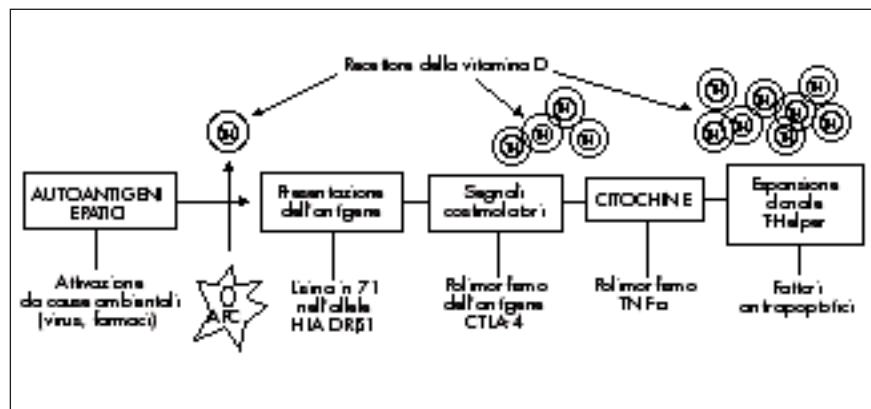


Figura 1. Patogenesi dell'epatite autoimmune: modello concettuale. Coesistenza di multipli difetti del sistema immunitario quali fattori predisponenti.

Fattori genetici

Il retroterra genetico dell'epatite autoimmune è poligenico e concerne sia geni che codificano per antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) che geni che codificano per altre proteine²¹.

L'epatite autoimmune predilige significativamente il sesso femminile con un rapporto F:M variabile da 4:1 fino a 9:1 nel bambino. Nella popolazione europea il complesso aplotipico HLA A1 B8 DR3 (in disequilibrio di legame) da un lato, e l'aplotipo HLA DR4 dall'altro, sono stati identificati come marcatori di suscettibilità nei confronti dell'epatite autoimmune di tipo 1. L'aplotipo HLA A1 B8 DR3 sarebbe inoltre associato ad alcune caratteristiche cliniche della malattia, quali la maggiore precocità di esordio e, in generale, la maggiore severità della malattia, testimoniata da un maggior rischio di recidiva e dal più frequente ricorso al trapianto di fegato per i pazienti portatori di questo aplotipo.

I meccanismi molecolari che sono alla base di questa particolare suscettibilità genetica sono stati studiati in dettaglio in questi ultimi anni, e sono in diretta correlazione con i meccanismi molecolari di riconoscimento dell'antigene.

Perché un autoantigene diventi tale, deve essere processato da una cellula professionista nella presentazione di antigeni (APC), ed essere riconosciuto da parte di una cellula T helper nel contesto di antigeni del sistema maggiore

di istocompatibilità. Il posizionamento del peptide antigenico all'interno del complesso MHC di classe II è influenzato, come dimostrato da numerosi studi cristallografici, principalmente dalla catena DRβ. Tale catena è estremamente polimorfa, e presenta al suo interno tre regioni ipervariabili (HVR). Tra queste, la regione HVR 3 sembra giocare un ruolo cruciale nella presentazione degli antigeni nell'epatite autoimmune. In particolare, gli alleli DRB1*0301 e DRB1*0401 del complesso HLA D (MHC II) conferiscono un rischio aumentato di malattia nei soggetti di razza bianca europei e nord americani²². Il confronto tra questi due alleli HLA ha mostrato come entrambi possiedano, nell'ambito della regione HVR 3, la medesima sequenza (LLE-QKR) in posizione DRβ 67-72; in particolare la lisina (K) in posizione 71 sembra essere l'aminoacido cruciale.

Questa osservazione è indirettamente confermata dal fatto che in Sud America e in Giappone gli alleli che conferiscono suscettibilità (HLA DRB1*0405 e DRB1*0404) posseggono una sequenza DRβ 67-72 molto simile, che si diversifica solo per una sostituzione in posizione 71 della lisina con una arginina, aminoacido ugualmente altamente polare, che probabilmente non altera le proprietà di legame della catena DRβ²³. Al contrario, la presenza di un aminoacido non-polare come l'alanina in posizione 71 nel DRB1*1501, conferisce protezione tra gli europei, come precedentemente osservato.

In pazienti con epatite autoimmune è stata osservata l'associazione tra bassi livelli sierici di C4 e alcune delezioni

del C4A²⁴. La presenza di questi allotipi in forma omozigote sembrerebbe accentuare la severità della malattia²⁵.

Numerosi altri geni, che non appartengono al locus MHC, sembrano giocare un ruolo importante nella suscettibilità alle malattie autoimmuni del fegato.

Tra i geni valutati quelli che codificano per il CTLA-4 (antigene citotossico linfocitario-4) e per il complesso CD28, con sede sul cromosoma 2q33, hanno stimolato l'interesse dei ricercatori. La proteina B7 che ha sede sulla superficie dell'APC si lega, infatti, con il complesso CD28 sulla superficie del linfocito, contribuendo alla sua attivazione. L'antigene CTLA-4 è anch'esso presente sulla superficie dei linfociti T attivati, e compete con il CD28 per il legame con la proteina B7. L'antigene CTLA-4 dunque modula l'attivazione dei linfociti T-helper attraverso l'inibizione competitiva del secondo segnale. I pazienti affetti da epatite autoimmune di tipo 1 esprimono, con una frequenza significativamente maggiore rispetto ai controlli, un gene che presenta una sostituzione puntiforme in posizione 49²⁶. Questo polimorfismo, presente anche in pazienti adulti affetti da cirrosi biliare primitiva, sembrerebbe rappresentare un significativo fattore predisponente alla malattia. Anche nel bambino con epatite autoimmune di tipo 1 esiste un aumento significativo della frequenza di trasmissione, da parte di genitori eterozigoti, di alcuni polimorfismi del gene CTLA-4. Lo stesso non si verifica invece nei bambini con epatite autoimmune di tipo 2¹⁹.

Un altro importante polimorfismo riguarda il gene che codifica per il fattore di necrosi tumorale α (TNF-α).

L'allele TNFA*2, predominante negli europei, mostra, in posizione 308, la sostituzione dell'adenina con una guanina. Questo allele condiziona, nei portatori, la presenza di livelli più elevati di TNF-α (sia basali che inducibili), e potrebbe giustificare l'elevata incidenza di malattia in popolazioni europee e/o influenzare la gravità della malattia stessa²⁷. D'altro canto gli elevati livelli di TNF-α favorirebbero una maggiore differenziazione linfocitaria "in senso" Th1, che potrebbe avere un ruolo di effettore del danno epatico. Infine, il TNF-α possiede azione anti-apoptotica nei confronti dei linfociti attivati. L'apoptosi preserva la tolleranza verso il "self" attraverso l'eliminazione di cloni impropriamente attivati, che non ricevono segnali anti-apoptotici come il TNF-α, l'IL-4, l'IL-7 e l'IL-15. La modulazione della funzione apoptotica si realizza principalmente at-

traverso il legame della proteina Fas sulla cellula bersaglio con il suo ligando sulla superficie linfocitaria e attraverso l'interazione del TNF- α con il recettore TNF I nei linfociti²⁸.

Infine, un gene recentemente candidato a modulare la suscettibilità nei confronti dell'epatite autoimmune è il gene che codifica per il recettore della vitamina D.

Alla 1,25-diidrossi-D3 è stato recentemente riconosciuto un ruolo immunomodulatorio, che esercita interagendo con il suo recettore specifico espresso sui linfociti T attivati tramite diverse funzioni, quali l'attivazione di monociti e macrofagi, la prevenzione della trasformazione delle cellule dendritiche in cellule che presentano l'antigene, l'aumento della produzione di citochine anti-infiammatorie come IL-4 e TGF β . Dati recenti suggeriscono che un particolare polimorfismo del recettore denominato Fok sia significativamente più frequente in adulti con epatite autoimmune²⁹.

Questi elementi variamente combinati potrebbero suggerire una predisposizione genetica a una risposta autoimmune sia epatica, nel caso dei difetti organo-specifici, sia multisistemica. È peraltro certo che siamo molto lontani dalla situazione della sindrome autoimmune polighiandolare di tipo 1, in cui l'identificazione di mutazioni di un singolo gene non-HLA (AIRE-1), direttamente coinvolto nella regolazione della risposta immune, ha improvvisamente chiarito l'eziopatogenesi della malattia.

Fattori ambientali

Per l'adulto, ma non per il bambino, è stata trovata un'associazione con l'assunzione di alcuni farmaci come l'aminociclina e la nitrofurantoina, e si è pensato che questi agissero attivando alcuni sistemi enzimatici che a loro volta potessero fungere da autoantigeni, come accade³⁰ per i citocromi in alcune forme farmaco-indotte.

Per quanto riguarda i presunti rapporti eziologici tra alcuni virus e l'epatite autoimmune^{31,32}, sebbene il fenomeno del mimetismo molecolare rappresenti un modello affascinante, bisogna dire che non si è dato sinora seguito alle pur interessanti osservazioni degli anni Novanta³³.

AUTOANTIGENI

Quale che sia il fattore innescante, la risposta immune si sviluppa contro uno o più autoantigeni. Tra gli antigeni specifici dell'epatite autoimmune, i candidati più accreditati sono il recettore delle asialoglicoproteine (ASGP-R) nell'epatite autoimmune di tipo 1 e il citocromo P450 2D6 nell'epatite tipo 2.

La ASGP-R è il probabile autoantigene dell'epatite di tipo 1. Si tratta di una molecola organo-specifica a localizzazione di membrana ed espressione prevalentemente periportale, nei cui confronti è stato dimostrato da tempo un difetto della funzione T-soppressoria nei pazienti e anche nei familiari non malati. Quanto al P450 2D6, possibile autoanticorpo dell'epatite autoimmune di tipo 2, abitualmente intracellulare, si è visto che, sotto l'effetto di alcune citochine, può arrivare ad essere espresso a livello della membrana epatocellulare^{34,35}, presupposto necessario per innescare una citotossicità anticorpo-mediata.

AUTOANTICORPI

Gli autoanticorpi occupano un ruolo predominante nella diagnosi di epatite autoimmune³⁶. Sono state descritte numerose classi di autoanticorpi, fra cui quelli rilevabili mediante metodiche poco complesse, come l'immunofluorescenza su tessuti di roditore, sono i più comunemente ricercati.

Anticorpi antinucleo (ANA) e antimuscolo liscio (SMA)

Sono tipici dell'epatite autoimmune di tipo 1. Sono presenti abitualmente a titolo $\geq 1:100$ e, più raramente, a titolo inferiore.

La presenza di SMA in forma isolata o in associazione con l'ANA interessa la quasi totalità dei casi, mentre è rara (< 5%) la presenza di una reattività ANA in forma isolata.

La tipologia di fluorescenza ANA è variabile in funzione della molteplicità del bersaglio molecolare della reattività che include DNA a singola e a doppia elica, laminine A e C, istoni e cicline A. È possibile quindi ritrovare una fluorescenza diffusa o a zolle in maniera equivalente, anche fluttuante nello stesso paziente, in differenti fasi della sor-

veglianza. La specificità antigenica contro cui è diretta la reattività SMA riguarda componenti del citoscheletro prevalentemente di tipo actina³⁷.

La presenza delle reattività autoanticorpali fluttua durante il trattamento sia in maniera coerente (riduzione del titolo autoanticorpale che si associa a un miglioramento del controllo dell'attività di malattia) che in maniera dissociata (fluttuazioni del titolo in corso di remissione persistente). Come la loro scomparsa non è però predittiva di assenza di ricaduta, così le caratteristiche della loro fluttuazione non implicano nessuna considerazione prognostica sul rischio di ricaduta o, in generale, sulla risposta al trattamento.

Anticorpi antimicrosomi

L'autoanticorpo reattivo in immunofluorescenza contro citoplasma di epatociti e di tubuli prossimali di rene di ratto³⁸, definito LKM-1³⁹, riconosce un epitopo lineare di 7 aminoacidi (263-270) del citocromo P450 2D6 (CYP2D6), ed è capace di inibire in vitro l'attività CYP2D6.

Accanto a questo epitopo lineare l'LKM-1 è capace di riconoscere anche epitopi conformazionali, ma la regione molecolare posta tra gli aminoacidi 257 e 269 sembra specificamente elicitarne una reattività di tipo autoimmune, e differisce dalle altre reattività LKM descritte in corso di infezioni da virus epatotropi.

Gli anticorpi antimicrosomiali costituiscono un gruppo eterogeneo, associato a un vasto gruppo di malattie epatiche immunomediatae quali epatiti da farmaci, epatiti croniche virali (HCV e HDV) ed epatiti autoimmuni nell'ambito della sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 (*Tabella 1*).

Altri autoanticorpi

Anticorpo anti-SLA/LP. Si tratta di un autoanticorpo diretto contro un antigene citosolico, denominato *solubile liver antigen* e identico al *liver pancreas antigen* precedentemente descritto.

Può essere identificato mediante metodi immunoenzimatici o radioimmunologici,

AUTOANTICORPO	ANTIGENE BERSAGLIO	MALATTIA
LKM-1	Citocromo P450 2D6	Epatite autoimmune di tipo 2 Epatite cronica da HCV
LKM-2	Citocromo P450 2C9	Epatite da tricrinafene
LKM-3	Uridina-5'-difosfato glucuronosil-transferasi (UGT1A)	Epatite da HDV Epatite autoimmune di tipo 2
LKM	Citocromo P450 2A6	Sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 Epatite cronica da HCV
LM	Citocromo P450 1A2 Carbossilesterasi Disulfidisomerasi Citocromo P450 2C19	Epatite da diidralazina Sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 Epatite da alotano Epatite autoimmune "de novo" nel trapianto epatico
LC-1	Formiminotransferasi ciclodeaminasi	Epatite autoimmune di tipo 2

Tabella I. Caratterizzazione antigenica dei principali autoantigeni e autoanticorpi nell'epatite autoimmune (LKM, anticorpo anti-microsoma di fegato e rene; LM, anticorpo anti-microsoma epatico; LC, anticorpo anti-citosol).

mentre non è identificabile in immunofluorescenza. È recente l'identificazione della molecola bersaglio di questo anticorpo: si tratta di una proteina di 422 residui aminoacidici, probabilmente una UGA-suppressor t-RNA-associated protein, la cui funzione è sconosciuta⁴⁰. Gli anticorpi anti-SLA/LP sono strettamente associati con l'epatite autoimmune di tipo 1.

Anticorpi anti-membrana degli epatociti. L'interesse verso complessi autoantigenici presenti sulle membrane degli epatociti risale alla fine degli anni Settanta, e trova il fondamento teorico sull'osservazione che un potenziale autoantigene debba essere accessibile, in vivo, alle cellule del sistema immune, e non segregato all'interno delle cellule come, ad esempio, gli ANA. Venne ben presto identificata una lipoproteina di membrana fegato-specifica denominata LSP, la cui analisi molecolare rivelò l'ASGP-R (recettore della asialoglicoproteina) come un costituente fondamentale. L'autoanticorpo anti-ASGP-R si rivelò essere presente con elevata frequenza in pazienti con epatite autoimmune, e il suo titolo correlato con l'attività di malattia. Anche nel bambino con epatite autoimmune, autoanticorpi anti-ASGP-R sono presenti in circa i tre quarti dei pazienti con tipo 1 e in circa un terzo dei pazienti con tipo 2.

Mentre non sembrano, tuttavia, esistere significative differenze concernenti l'età di esordio, la proporzione di individui di sesso femminile e l'entità dell'aumento delle aminotransferasi in funzione della presenza o della assenza di anti-ASGP-R circolanti, la presenza di anticorpi anti-ASGP-R sembra correlare con l'ipergammaglobulinemia⁴¹. L'applicabilità clinica di questo test è stata però ostacolata dalla sua scarsa specificità (gli anti-ASGP-R sono infatti presenti anche in altre epatopatie) e dalla tecnica di dosaggio (che richiede l'antigene purificato). Studi recenti, che utilizzano metodiche di immunofluorescenza indiretta su cellule Hep-2 al posto dei tradizionali metodi ELISA, hanno mostrato, nell'adulto, una famiglia di anticorpi diretti contro antigeni di membrana dell'epatocita (anti-HMA), di cui l'ASGP-R è forse il principale, ma non l'unico, che possiedono la comune proprietà di essere autoanticorpi organo-specifici, che correlano con l'attività di malattia, ma che sono presenti, a più basso titolo, anche in altre epatopatie come l'epatite C⁴².

Anticorpo anti-citosol epatico di tipo 1 (anti-LC-1). Gli anticorpi anti-citosol epatico di tipo 1 (LC-1)⁴³ sono diretti contro l'enzima formiminotransferasi ciclodeaminasi presente nel citosol degli epatociti⁴⁴.

Vengono identificati sia con tecniche di immunofluorescenza indiretta su sezioni di fegato di ratto che tramite immunodiffusione o immunoblot utilizzando come antigene

citosol di ratto. La presenza di questa reattività colora caratteristicamente in maniera omogenea il citoplasma degli epatociti, risparmiando i tubuli renali prossimali e la lamina epatocitaria adiacente alla vena centrolobulare. Possono essere presenti in associazione agli anticorpi anti-LKM-1 fino al 50% delle epatiti autoimmuni tipo 2⁴⁵. Sono stati inoltre occasionalmente descritti nella epatite autoimmune tipo 1, in associazione agli anticorpi SMA, e nell'adulto con epatite C⁴⁶. Occasionalmente l'anti-LC-1 può rappresentare l'unico autoanticorpo identificabile nel corso di una epatite autoimmune.

LA DIAGNOSI

La diagnosi, nel bambino, si basa sulla combinazione di una serie di elementi clinici, sierologici e istologici, e sull'esclusione di tutte quelle possibili cause di malattia epatica severa e non spontaneamente risolutiva eventualmente responsabili di un quadro clinico e biomorale sovrapponibile. Vanno quindi escluse con i mezzi più appropriati le infezioni da virus epatotropi obbligati o facoltativi, le epatopatie da farmaci, la malattia di Wilson e il deficit di α -1-antitripsina.

A differenza di quanto suggerito per l'adulto non vanno prese in considerazione nella diagnosi differenziale la cirrosi biliare primitiva e l'emocromatosi genetica, condizioni il cui esordio non appartiene né all'età pediatrica né all'adolescenza (Tabella II).

Una volta accertata la condizione di epatite criptogenetica, vanno ricercati alcuni elementi suggestivi di una eziologia autoimmune.

Alcuni di questi rappresentano degli indizi deboli: familiarità per malattia autoimmune nei familiari di primo grado, presenza di ipergammaglobulinemia di tipo iper-IgG, deficit parziale o totale di IgA, presenza di autoanticorpi non specifici (ANA e SMA) anche a basso titolo. Altri sono da considerare indici forti: presenza di una patologia autoimmune associata nel paziente, presenza di auto-anticorpi aspecifici a titolo > 1:100 o di anticorpi specifici (LKM-1, LC-1) indipendentemente dal titolo.

Condizione in diagnosi differenziale	Esame utile per l'esclusione
Infezione da HCV	Anti-HCV (HCV-RNA)
Infezione da HBV	HBsAg; anti-HBc IgG (HBV-DNA; anti-HBc IgM)
Infezione da HDV	Anti-HDV IgG (anti-HDV IgM e HDV-RNA in caso di positività)
Infezione da HAV	Anti-HAV IgM
Infezione da HEV, EBV, Herpes simplex, CMV, Herpes virus 6, Parvovirus B19!	Solo in caso di rilevante sospetto
Epatite da farmaci	Anamnesi e sospensione del farmaco
Malattia di Wilson	Ceruloplasmina, cupruria basale e da carico di d-penicillamina, esame corneale con la lampada a fessura, eventuale determinazione del rame epatico su biopsia
Deficit di α -1-antitripsina	Elettroforesi delle sieroproteine (assenza del picco di α -1-globuline), determinazione quantitativa, fenotipo elettroforetico (PiZ)
Colangite autoimmune	Istologia epatica, colangiografia
Cirrosi biliare primitiva	Non applicabile
Emocromatosi genetica	Non applicabile

Tabella II. La diagnosi di epatite autoimmune richiede l'esclusione di alcune condizioni morbose.

L'indagine bioptica rappresenta un'ulteriore fondamentale elemento di supporto diagnostico.

Pur non illustrando elementi patognomonici della malattia, dovrebbe essere sempre eseguita alla diagnosi, sempre che l'emostasi renda possibile la procedura. La valutazione istopatologica mostrerà una malattia infiammatoria a partenza dallo spazio portale con attività di interfaccia a carico di un infiltrato prevalentemente mononucleare con fenotipo istochimico CD4 con plasmacellule e talora granulociti eosinofili, con espansione periportale e una severità istologica testimoniata da ponti di necrosi porto-portali e porto-centrali fino a quadri di collasso della trama reticolare che interessa più lobuli⁴⁷. Saranno abitualmente assenti elementi suggestivi di lesioni delle vie biliari interlobulari e, con opportune indagini istochimiche, potranno essere escluse malattie che comportano depositi di metalli (rame, ferro) o di accumulo intracellulare di proteine (deficit di α -1-antitripsina).

In caso di dubbio diagnostico, in assenza di autoanticorpi circolanti, dovrà

essere inviato un campione di siero a un laboratorio di riferimento per la ricerca di rari autoanticorpi quali lo SLA o l'anti-LC-1. Se il dubbio persiste, e se il quadro istopatologico è quello di una malattia infiammatoria criptogenetica con aspetti di severità, una volta esclusa con ragionevole certezza l'ipotesi della malattia di Wilson (in cui un eventuale trattamento steroideo potrebbe accelerare l'evoluzione della malattia), è consigliabile procedere a un tentativo di terapia immunosoppressiva per un periodo di almeno 6 settimane che, in caso di deciso miglioramento, può essere esteso anche a 12 settimane, anche se raramente, infatti, alcune epatiti autoimmuni possono essere sierologicamente mute (epatiti autoimmuni sieronegative). In assenza di una significativa risposta la terapia immunosoppressiva andrà però sospesa.

Nel tentativo di offrire un aiuto oggettivo alla diagnosi di epatite autoimmune, una commissione di esperti (prevalentemente dell'adulto) ha pubblicato un sistema che produce un punteggio indicativo di una diagnosi "certa" o "probabile"; nel 1999 il sistema ha subito una revisione, dopo essere stato va-

lidato in numerosi studi che hanno coinvolto un totale di 983 pazienti⁴⁸ (Tabella III). Nel complesso questo metodo ha dimostrato una buona sensibilità (89,9%), ma una modesta specificità (60,8%), specialmente in caso di quelle malattie biliari quali la colangite sclerosante/autoimmune o la cirrosi biliare primitiva che, con elevata frequenza, ottengono un punteggio di epatite autoimmune "probabile". Bisogna inoltre sottolineare il fatto che il sistema è stato concepito per l'adulto, e che molte delle correzioni apportate con la revisione del 1999 risultano ancora di scarsa o nessuna utilità in pediatria come, ad esempio, il rapporto fosfatasi alcalina/aminotransferasi o il consumo giornaliero di alcolici.

IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE AUTOIMMUNE: TRA TRADIZIONE E NOVITÀ

Il trattamento farmacologico dell'epatite autoimmune ha due principali obiettivi:

- la normalizzazione della funzione epatocellulare;
- il mantenimento di una condizione stabile di remissione.

La maggioranza dei pazienti con epatite autoimmune risponde rapidamente e drammaticamente alla terapia immunosoppressiva con percentuali di remissione superiori all'80% nell'adulto e al 90% dei casi nel bambino⁴⁹.

A differenza di quanto accade nell'adulto, nel bambino è difficile osservare risposte parziali al trattamento, cioè l'assenza di remissione completa entro due anni dall'inizio della terapia. Il trattamento può essere efficace anche in presenza di una severa compromissione della funzione epatocellulare, e può rappresentare quindi una efficace alternativa al trapianto di fegato⁹.

Quando trattare?

La malattia è per definizione severa, è sensibile a un trattamento immunosoppressivo, e la sua potenzialità cirrogena è elevata, come è testimoniato dall'elevato numero di cirrosi alla dia-

gnosi anche nel caso in cui questa sia effettuata precocemente, e comunque entro 6 mesi dall'esordio clinico della malattia^{7,50}.

Si deve quindi trattare sempre, non appena raggiunto un preciso convincimento diagnostico, anche in assenza di

elementi istopatologici di franca aggressività.

È noto infatti come l'epatite autoimmune, specialmente quella di tipo 2, tipica dell'età pediatrica, evolva per poussées di necrosi, intervallate da periodi intercritici, talora di blanda atti-

vità. La presenza di casi di epatite autoimmune con assenza di citolisi biochimica, descritta nell'adulto, non fa abitualmente parte dell'esperienza pediatrica.

Il trattamento convenzionale: le sue quattro fasi

Il protocollo convenzionale di trattamento comprende, per l'adulto, così come per il bambino, l'uso di dosi elevate di prednisone (2 mg/kg/die fino alla dose massima di 60 mg/die nell'adolescente e nel giovane adulto), eventualmente associate ad azatioprina (da 1 fino a 2 mg/kg/die).

Nel bambino esistono due principali protocolli terapeutici di paragonabile efficacia: il primo utilizza esclusivamente il prednisone, e impiega l'azatioprina solo in caso di scarsa risposta agli steroidi o in caso di importanti effetti collaterali; il secondo utilizza invece sin dall'inizio l'associazione dei due farmaci.

Prednisone e prednisolone sono stati entrambi utilizzati con eguale efficacia. Il trattamento combinato (prednisone e azatioprina) è abitualmente ben tollerato in pediatria per la minor frequenza degli effetti collaterali dello steroide in ragione del ruolo di "risparmiatore di steroidi" dell'azatioprina. L'azatioprina da sola, invece, non ha alcuna efficacia terapeutica e, a causa del suo meccanismo d'azione mediato dal blocco della maturazione dei linfociti, esercita la sua efficacia immunosoppressiva solo dopo almeno 3 mesi dall'inizio del trattamento.

Il trattamento dell'epatite autoimmune ha tre fasi: la prima è quella della induzione di una remissione.

Per remissione si intende sia la scomparsa completa dei sintomi e segni clinici di malattia (remissione clinica) che la completa normalizzazione bioumorale (transaminasi, immunoglobuline e attività protrombinica) (remissione bioumorale). Questa è ottenuta abitualmente nella totalità dei pazienti con funzione epatocellulare normale o moderatamente compromessa

PARAMETRO	PUNTEGGIO
Sesso	
Femminile	+2
Maschile	0
Parametri bioumorali	
Rapporto fosfatasi alcalina/transaminasi	
> 3,0	-2
1,5-3	0
< 1,5	+2
Gammaglobuline o IgG sieriche (n° per valori normali)	
> 2,0	+3
1,5-2,0	+2
1,0-1,5	+1
< 1,0	0
Autoanticorpi	
ANA, SMA, LKM (titolo in immunofluorescenza)	
1:80	+3
< 1:80	+2
1:40	+1
< 1:40	0
Anticorpi anti-mitocondrio	
Presenza	-4
Assenza	+4
Sieropositività per altri autoanticorpi (anti-LC1, anti-SLA)	
+2	
Marcatori di infezione da virus epatitici	
Presenza	-3
Assenza	+3
Anamnesi farmacologica	
Negativa	-4
Positiva	+1
Consumo medio di alcol	
< 25 g/giorno	+2
> 60 g/giorno	-2
Associazione con altre malattie autoimmuni	
+2	
Associazione con aplotipi HLA DR3 o DR4	
+1	
Risposta alla terapia	
+2	
Ricaduta	
+3	
Istologia epatica	
Attività di interfaccia	+3
Infiltrato linfo-plasmacellulare predominante	+1
"Rosettazione" degli epatociti	+1
Nessuno degli elementi suddescritti	-5
Lesioni biliari	-3
Altre lesioni	-3

Tabella III. Criteri diagnostici riconosciuti dalla International Association for the Study of the Liver per la diagnosi di epatite autoimmune EA (48). Un punteggio > 15 prima del trattamento e > 17 dopo trattamento corrisponde a una EA certa. Un punteggio tra 10 e 15 prima del trattamento e tra 12 e 17 dopo trattamento corrisponde a una EA probabile. (I due punti in più dopo terapia corrispondono all'item "risposta alla terapia").

entro 6-8 settimane dall'inizio del trattamento. La pronta risposta al trattamento costituisce un importante criterio di conferma diagnostica.

Una volta ottenuta la remissione, inizia la seconda fase di trattamento, il cui obiettivo è il mantenimento della remissione.

In questa fase, mantenendo invariata la dose di azatioprina, si riduce progressivamente la dose di prednisone fino alla dose più bassa possibile, individualmente determinata, che consenta il mantenimento della remissione. Per limitare gli effetti indesiderati del prednisone, specialmente sulla crescita, si riduce la dose a giorni alterni (mantenendo quindi 2 mg/kg/die il primo giorno e riducendo la dose il secondo giorno, di 5 mg ogni 3-4 settimane, fino a raggiungere i 2 mg/kg a giorni alterni). Questa fase del trattamento dura circa 5-10 mesi. Una precoce sospensione del trattamento in questa fase espone a un elevato rischio di recidive, che comportano un maggior rischio di evolutività della malattia, ed egualmente un maggior rischio di effetti indesiderati del trattamento.

La terza fase del trattamento ha invece come obiettivo la prevenzione delle recidive.

Comporta, sempre mantenendo invariata la dose di azatioprina⁵¹, un'ulteriore riduzione del prednisone, dapprima di 2,5 mg a giorni alterni ogni 4-6 settimane, fino ad arrivare a 1 mg/kg a giorni alterni e poi di 1-2,5 mg ogni 2-6 mesi, mantenendo una remissione biochimica, fino ad arrivare a dosi comprese tra 0,9 e 0,2 mg/kg a giorni alterni. Lo scopo è di "confezionare" addosso al paziente la più bassa dose possibile di steroidi capace di mantenere la remissione e prevenire le recidive. La dose di prednisone necessaria a prevenire le recidive risulta comunque inversamente proporzionale all'età del paziente⁵⁰. Per prevenire un incompleto controllo terapeutico a ogni variazione della dose di trattamento i pazienti vengono abitualmente sottoposti a semplici controlli biochimici (transaminasi, im-

munoglobuline) e, periodicamente, anche al monitoraggio degli autoanticorpi. Sfortunatamente né il dosaggio autoanticorpale né la valutazione istologica hanno un significativo valore predittivo negativo nei riguardi delle recidive. Questo significa che né l'assenza di autoanticorpi circolanti né una completa remissione istologica sono certamente predittivi di assenza di ricaduta alla eventuale sospensione del trattamento. Questo limita certamente i controlli istologici in corso di trattamento. Questa fase di trattamento dura almeno cinque anni prima di tentarne la sospensione.

La fase finale della sospensione del trattamento si sviluppa nell'arco di circa tre anni e comporta una progressiva sospensione in un anno del prednisone (aggiustando le dosi dell'azatioprina verso la parte alta del range terapeutico), un periodo di esclusivo trattamento con azatioprina per almeno un anno e una sospensione in 6-9 mesi della stessa azatioprina.

Non vi sono studi pediatrici a lungo termine che indichino percentuali di ricadute dopo completa sospensione del trattamento immunosoppressivo con questa schedula di trattamento. Nell'adulto una remissione prolungata senza trattamento interessa non più del 20% dei pazienti. Inoltre le probabilità di mantenere una remissione persistente dopo sospensione del trattamento farmacologico sono significativamente superiori nei pazienti che avevano beneficiato di un trattamento per almeno 4 anni⁵², mentre le stesse probabilità non superano il 10% se il trattamento è sospeso entro i 2 anni⁵⁰.

La sospensione del trattamento non comporta obbligatoriamente la necessità di una valutazione istologica, ma certamente necessita la documentazione di una remissione biochimica persistente per almeno 3 anni. Alla sospensione del trattamento steroideo è necessario monitorare mensilmente transaminasi e immunoglobuline per almeno tre mesi e bimensilmente per altri 6 mesi. La sospensione dell'azatioprina si effettua per "fette" trimestrali di 25 mg e, alla sospensione della azatioprina, si

ritorna allo schema di monitoraggio mensile e poi bimestrale utilizzato nel caso della sospensione degli steroidi.

Nel caso di una recidiva biochimica della malattia: se la citolisi è moderata, non è accompagnata da ipergammaglobulinemia né da un significativo incremento del titolo autoanticorpale, dopo aver eliminato l'eventualità di una epatite infettiva intercorrente può essere discusso il ricorso alla biopsia epatica come argomento di conferma di recidiva. In caso invece di marcata citolisi, ipergammaglobulinemia e marcato aumento del titolo autoanticorpale, si potrà fare a meno della conferma bioptica.

Il trattamento, in caso di recidiva, potrà essere quello convenzionale precedentemente adottato o un trattamento alternativo abitualmente motivato (rifiuto degli steroidi in adolescente a causa dei problemi estetici connessi al trattamento, controindicazione medica all'uso di alte dosi di steroidi quali obesità e/o ridotta tolleranza glucidica). In caso di ripresa del trattamento convenzionale, le modalità di ripresa differiranno a seconda della fase in cui è avvenuta la recidiva. Se, ad esempio, la recidiva si è manifestata ancora in corso di sospensione del trattamento steroideo, o comunque ancora in corso di trattamento con azatioprina, se la citolisi è moderata e comunque $< 5 \times N$, è possibile ottenere una remissione mantenendo la strategia della somministrazione bi-giornaliera degli steroidi, ma aumentando la dose del prednisone ad almeno 1 mg/kg. In questo caso la risposta al trattamento sarà meno pronta, ma gli effetti collaterali trascurabili. Se, invece, la citolisi è marcata e/o l'immunosoppressione è stata comunque sospesa, la terapia dovrà essere giornaliera e ad alte dosi.

Le alte dosi di corticosteroidi necessarie, all'esordio o in caso di recidiva, pongono seri problemi di compliance, ed espongono il giovane paziente a numerosi effetti collaterali principalmente degli steroidi, quali il ritardo staturale, tanto per citarne uno tipico dell'età pediatrica, l'obesità, la compressione vertebrale, le psicosi, e più raramente della azatioprina (essenzialmente la citopenia).

Per questo motivo vengono esplora-

te, in piccoli studi pilota o in singoli pazienti, terapie con steroidi di seconda generazione, quali budesonide e deflazacort, e altre categorie di farmaci immunosoppressivi come gli inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e gli antimetaboliti (micofenolato, ciclofosfamide o metotrexate).

Allo stato attuale, tuttavia, l'unica concreta alternativa al prednisone sembra essere la ciclosporina A, in virtù della considerevole esperienza d'uso in campo pediatrico che si è tradotta in numerose recenti segnalazioni in letteratura⁵³. La ciclosporina A ha dimostrato un'ottima efficacia, con percentuali di remissione attorno al 95%, coniugata con una eccellente tollerabilità, che ne fanno un farmaco di prima scelta in alternativa al trattamento tradizionale⁵⁴.

La ciclosporina è un farmaco indispensabile in caso di severa compromissione della funzione epatocellulare all'esordio e, utilizzata con successo (per via venosa) come terapia di "salvataggio" in associazione a prednisone e azatioprina, ha permesso di evitare il ricorso al trapianto di fegato⁵⁵ (Figura 2).

Il futuro nella terapia dell'epatite autoimmune è funzione della messa a

punto di una terapia eziologica qualora l'antigene, o gli antigeni responsabili, i fattori scatenanti e l'esatto concatenarsi degli eventi patogenetici dovessero essere chiariti. In questo senso è legittimo immaginare una terapia basata non tanto sulla immunosoppressione quanto sulla immunomodulazione. In questo senso metodiche come l'induzione di tolleranza orale, la somministrazione di citochine anti-infiammatorie, come l'IL-10, l'impiego di anticorpi monoclonali diretti contro citochine pro-infiammatorie o contro specifiche componenti linfocitarie, sono tutti approcci teoricamente validi, sebbene ancora a uno stadio di ricerca del tutto preliminare.

L'esperienza accumulata in questi ultimi trent'anni permette oggi, in ambiente specializzato, di ottenere una remissione persistente, a prezzo di trascurabili effetti collaterali, nella quasi totalità dei pazienti.

IL TRAPIANTO DI FEGATO

È il trattamento di scelta dell'epatite autoimmune con severa insufficienza epatocellulare che non risponda al trattamento immunosoppressivo

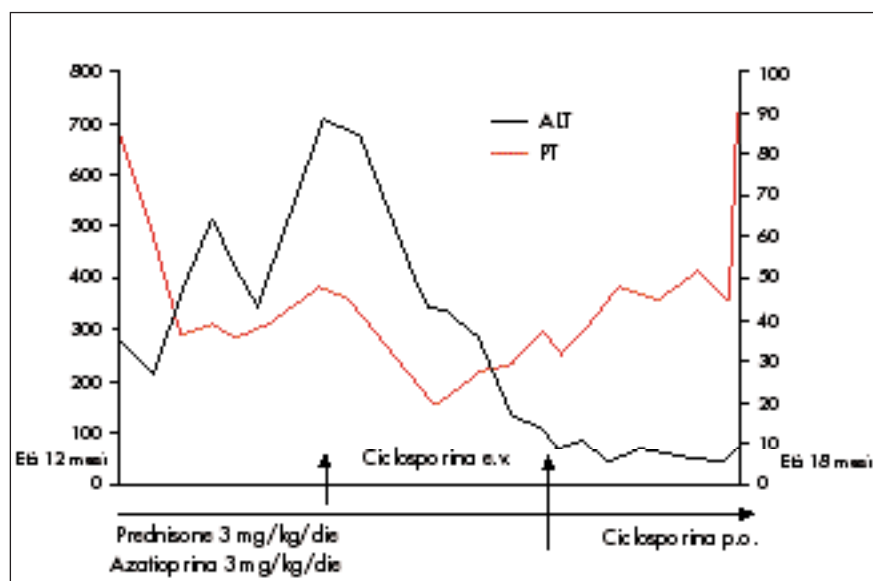


Figura 2 - Evoluzione dei parametri biomorali in una paziente con grave insufficienza epatocellulare in cui a elevate dosi di prednisone e azatioprina è stata aggiunta la ciclosporina endovena come terapia di "salvataggio".

Concerne due condizioni fortunatamente rare in età pediatrica: l'esordio acuto/fulminante che non risponda a una tripla immunosoppressione e l'insufficienza epatocellulare che può svilupparsi in pazienti con cirrosi post-necrotica indipendentemente dal controllo del grado di attività della malattia. Pur non essendo identificati singoli elementi predittivi di un eventuale ricorso al trapianto di fegato nel corso dell'evoluzione della malattia, alcune condizioni come la cirrosi e l'incompleto controllo terapeutico rappresentano un rischio elevato di trapianto. Una diagnosi precoce quindi, che riduce significativamente il rischio di evoluzione in cirrosi, e un costante controllo di attività di malattia, rappresentano la migliore prevenzione al trapianto di fegato. La malattia può comunque recidivare su fegato trapiantato con un rischio stimato

MESSAGGI CHIAVE

- L'epatite autoimmune è una malattia rara. Nel bambino, a differenza di quanto accade nell'adulto, ha un'evoluzione acuta non differente da quella di una grave epatite infettiva; ha una forte specificità pediatrica, con un picco di incidenza in età puberale.
- Ha un'evoluzione naturale verso l'insufficienza epato-cellulare, ma risponde bene alla terapia immunosoppressiva, che nella maggior parte dei casi consente di raggiungere rapidamente e di mantenere la remissione senza poi ricorrere al trapianto.
- Significativi progressi sono stati fatti nella comprensione delle basi molecolari dell'epatite autoimmune, segnatamente il riconoscimento della presenza di un aminoacido ad alta polarità in un punto specifico della sequenza recettoriale HLA, l'antigene CTL4 T-linfocitario e il polimorfismo del TNF.
- La diagnosi di epatite autoimmune viene fatta: a) per esclusione; b) per la dimostrazione di autoanticorpi specifici; c) per la pronta risposta alla terapia autoimmune.
- La terapia richiede all'inizio alte dosi di prednisone o prednisolone, associate o meno ad azatioprina, e un successivo protratto periodo di mantenimento, scalandolo progressivamente lo steroide.

fino al 35%, e una condizione di epatite autoimmune "de novo" può svilupparsi su fegato trapiantato in seguito a una malattia non immunomediata.

Bibliografia

- Waldenström J. Leber blutproteine und Nahrungseiweisse. Dtsch Gesellsch Verd Stoffw 1950;15:113-9.
- Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis. Lancet 1956;2:1323-6.
- Odièvre M, Maggiore G, Homberg JC, et al. Seroimmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children. Hepatology 1983;3:407-9.
- Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, et al. Liver disease associated with anti-liver-kidney microsome antibody in children. J Pediatr 1986;108:399-401.
- Alvarez F, Bernard O, Homberg JC, Kreibich G. Anti-liver-kidney microsome antibody recognizes a 50,000 molecular weight protein of the endoplasmic reticulum. J Exp Med 1985;161:1231-6.
- Gregorio GV, Portman B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997; 25: 541-7.
- Vegnente A, Larcher VF, Mowat AP, et al. Duration of chronic aggressive hepatitis and development of cirrhosis. Arch Dis Child 1984;59: 330-5.
- Maggiore G, Alvarez F, Bernard O. Autoimmune chronic active hepatitis. In: Buts JP, Sokal E. Management of Digestive and Liver Disorders in Infants and Children. Amsterdam: Elsevier, 1993:567-75.
- Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Alagille D. Life saving immunosuppressive treatment in severe autoimmune chronic active hepatitis: a case report. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985;4:655-8.
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998;33:99-103.
- Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. Gastroenterology 2001;120:1502-17.
- Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with anti-liver/kidney microsome antibody type 1: a "second" type of "autoimmune" hepatitis. Hepatology 1987;7:1333-9.
- Maggiore G, Veber F, Bernard O, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17: 376-81.
- Manns M, Gerken G, Kriatsoulis A, et al. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. Lancet 1987;i:292-4.
- Obermayer-Straub P, Strassburg C, Manns MP. Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2002; 32(suppl) 181-97.
- Maggiore G, Porta G, Bernard O, et al. Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. J Pediatr 1990;116:280-2.
- Porta G, Da Costa Gayoto LC, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;11:138-40.
- Maggiore G, De Benedetti F, Massa M, et al. Circulating levels of interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in children with autoimmune hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;20:23-7.
- Djilali-Saiah I, Oullette P, Caillat-Zucman S, et al. CTLA-4 /CD28 region polymorphism in children from families with autoimmune hepatitis. Hum Immunol 2001;12:1356-62.
- Czaja AJ. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1224-31.
- Czaja AJ, Donaldson PT. Genetic susceptibility for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. Immunol Rev 2000;174:250-9.
- Framboin L, Marcos Y, Pando M, et al. Chronic active autoimmune hepatitis in children. Strong association with a particular HLA-DR6 (DRB1*1301) haplotype. Hum Immunol 1994; 41:146-50.
- Dessen A, Lawrence CM, Cupo S, et al. X-ray crystal structure of HLA-DR4 (DRA*0101, DRB1*0401) complexed with a peptide from human collagen II. Immunity 1997;7:473-81.
- Vergani D, Wells L, Larcher VF, et al. Genetically determined low C4: a predisposing factor to autoimmune chronic active hepatitis. Lancet 1985;ii:294-7.
- Scully LJ, Toze C, Sengar DPS, Gildstein R. Early-onset autoimmune hepatitis is associated with a C4A gene deletion. Gastroenterology 1993;104: 1478-84.
- Agarwal K, Czaja AJ, Jones DEJ, et al. CTLA-4 gene polymorphism and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology 2000;31:49-53.
- Cookson S, Constantini PK, Clare M, et al. Frequency and nature of cytokine gene polymorphism in type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology 1999;30:851-6.
- Faubion WA, Gores GJ. Death receptors in liver biology and pathobiology. Hepatology 1999;29:1-4.
- Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. Genetic association of vitamin D receptor polymorphism with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Hepatology 2002;35: 126-31.
- Beaune P, Dansette PM, Mansuy D, et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylate the drug. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:551-5.
- MacFarlane IG. Autoimmunity and hepatotropic viruses. Semin Liver Dis 1991;11: 223-33.
- Vento S, Garofano T, Di Perri G, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. Lancet 1991;337:1183-6.
- Laskus T, Slusarczyk J. Autoimmune chronic active hepatitis developing after acute type B hepatitis. Dig Dis Sci 1989;34:1294-7.
- Loeper J, Descatoire V, Maurice M, et al. Cytochromes P-450 in human hepatocyte plasma membrane: recognition by several autoantibodies. Gastroenterology 1993;104:203-16.
- Muratori L, Parola M, Ripalti A, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane. Gut 2000;46:553-61.
- McFarlane IG. Lessons about antibodies in autoimmune hepatitis. Lancet 2000;355: 1475-6.
- Gabbiani G, Ryan GB, Lamelin JP et al. Human smooth muscle autoantibody. Its identification as anti-actin antibody and a study of its binding to "non-muscular" cells. Amer J Pathol 1973;72:473-8.
- Rizzetto M, Swana G, Doniach D. Microsomal antibodies in active chronic hepatitis and others disorders. Clin Exp Immunol 1973; 15:331-4.
- Guegen M, Meunier-Rotival M, Bernard O, Alvarez F. Anti-liver kidney microsome antibody recognize a cytochrome P450 from the IID subfamily. J Exp Med 1988;168:801-6.
- Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. Lancet 2000;355:1510-5.
- Hajoui O, Debray D, Martin S, Alvarez F. Auto-antibodies to asialoglycoprotein receptor in sera of children with autoimmune hepatitis. Eur J Pediatr 2000;159:310-3.
- Sasaki M, Yamauchi K, Tokushige K, et al. Clinical significance of autoantibody to hepatocyte membrane antigen in type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 2001;96: 846-51.
- Abuaf N, Johanney C, Chretien P, et al. Characterisation of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. Hepatology 1992;16:892-8.
- Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1999;116:643-9.
- Martini E, Abuaf N, Cavalli F, et al. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. Hepatology 1988;8:1662-6.
- Han S, Tredger M, Gregorio GV, et al. Anti-liver cytosolic antigen type 1 (LC1) antibodies in childhood autoimmune liver disease. Hepatology 1995;21:58-62.
- Senaldi G, Portmann B, Mowat AP, et al. Immunohistochemical features of the portal tract mononuclear cell infiltrate in chronic aggressive hepatitis. Arch Dis Child 1992;7:1447-53.
- Alvarez F, et al. International Autoimmune Hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929-38.
- Arasu TS, Wyllie R, Hach TF, Fitzgerald JF. Management of chronic aggressive hepatitis in children and adolescents. J Pediatr 1979; 95:514-22.
- Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. J Pediatr 1984;104:839-44.
- Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. N Engl J Med 1995;333:958-63.
- Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. Hepatology 2002;35:7-13.
- Hyams JS, Ballou M, Leichtner AM. Cyclosporin treatment of autoimmune chronic active hepatitis. Gastroenterology 1987;93:890-3.
- Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, et al. Short term cyclosporine induces remission of autoimmune hepatitis in children. J Hepatol 1999;30:222-7.
- Debray D, Maggiore G, Girardet JP, et al. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. J Pediatr 1999;135: 111-4.

Il trapianto epatico in età pediatrica: stato dell'arte, in un Centro italiano

G. TORRE, M. SPADA, S. RIVA, M.L. MELZI, P. STROPPA, V. RAMACCIONI, A. CASATI, W. PETZ, A. BERTANI, D. ALBERTI, M. COLLEDAN, A. LUCIANETTI, M. GUIZZETTI, G. MALDINI, A. SONZOGNI, B. GRIDELLI

U.O. Pediatria, U.O. Chirurgia III e Centro Trapianto di Fegato, Ospedali Riuniti di Bergamo

LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN: THE EXPERIENCE OF AN ITALIAN CENTRE
(*Medico e Bambino* 20, 302-306, 2002)

Key words

Liver transplantation, Biliary tree atresia, Tacrolimus

Summary

The Authors report their experience on liver transplantation in children at the Pediatric Liver Transplantation Program, Ospedali Riuniti of Bergamo. Over a five year period 156 transplantations have been performed in 141 children (15 children required retransplantation). Most interventions have been performed by the "split in situ" technique. The main indication (62% of all cases) was biliary tree atresia. The median age was 1,5 years. The average waiting time to surgery was less than one month. Vascular complications occurred in 14 cases; biliary complications in 25 cases. Since tacrolimus has been used for immunosuppression, the likelihood of acute rejection has been lowered to less than 20%. Free year-survival is over 85%.

Ogni 10.000 bambini nati, due sono affetti da epatopatie congenite così gravi da richiedere il trapianto di fegato in età pediatrica; oltre la metà deve essere trapiantata entro i primi due anni di vita.

Il problema che per molti anni ha condizionato il successo del trapianto di fegato in età pediatrica è stato la sproporzione tra numero di donatori pediatrici (gli unici adeguati per dimensioni e quindi sempre insufficienti) e numero dei candidati. Questo ha portato a un allungamento delle liste d'attesa e all'elevata mortalità in lista, che raggiungeva il 50% nei primi anni Ottanta.

Questi motivi hanno rappresentato la spinta a introdurre innovazioni di tecnica chirurgica e di standard di assistenza in grado oggi di soddisfare quasi completamente le richieste di trapianto di fegato nel bambino¹.

Nel 1997 è stato istituito presso gli Ospedali Riuniti di Bergamo, e da allora è attivo, un Centro di trapianto di fe-

gato pediatrico, con l'obiettivo di rendere concretamente disponibile questa opzione terapeutica a tutti i bambini italiani che ne manifestino la necessità².

In questo articolo, che descrive l'esperienza maturata nel nostro Centro, verranno espone le principali indicazioni al trapianto di fegato in età pediatrica, la valutazione e preparazione al trapianto, le tecniche chirurgiche attualmente impiegate, i risultati ottenuti nella gestione a breve e lungo termine del bambino trapiantato.

LE INDICAZIONI

Il trapianto di fegato è la terapia di scelta per le numerose epatopatie dell'età pediatrica che evolvono verso l'insufficienza epatica terminale e per l'insufficienza epatica acuta. Le malattie colestatiche e i difetti congeniti del metabolismo sono i due gruppi di malattie che insieme costituiscono l'indicazione al trapianto in oltre il 90% dei bambini³.

Tra le malattie colestatiche l'atresia

biliare è la più frequente indicazione: oltre il 50% dei trapianti pediatrici viene infatti eseguito per questo motivo.

La malattia, che ha un'incidenza di 1/10.000-1/15.000 nati vivi, ha un'eziopatogenesi non ancora del tutto chiara, e necessita dell'intervento di portoenterostomia (Kasai) il più precocemente possibile: è dimostrato infatti che la possibilità di ristabilire un adeguato drenaggio biliare dipende dall'età del bambino al momento dell'intervento e dall'esperienza del chirurgo; i risultati migliori vengono ottenuti in pazienti di età inferiore ai 45 giorni e da Centri che eseguono più di 20 interventi di Kasai all'anno. Ciononostante, oltre il 66% dei bambini sottoposti a Kasai ha poi necessità di trapianto di fegato a seguito della progressione dell'epatopatia colestatica⁴. La maggior parte di questi candidati a trapianto di fegato sono bambini di età inferiore a due anni, che spesso presentano grave compromissione dello stato nutrizionale e una condizione di severa e ingravesciente ipertensione portale. I risultati del trapianto per atresia biliare sono andati progressivamente migliorando negli ultimi anni, e attualmente ci si possono attendere sopravvivenze attuariali tra l'80 e il 90% a un anno e tra il 75 e l'85% a cinque anni.

Il capitolo delle malattie colestatiche che possono evolvere verso la cirrosi biliare comprende inoltre altri disordini congeniti: la paucità dei dotti interlobulari (sindromica, la sindrome di Alagille, e non sindromica) e la colestasi progressiva familiare (malattia di Byler). Accanto a questi va ricordata la colangite sclerosante nelle sue diverse presentazioni: quella autoimmune (associata o meno a malattia infiammatoria cronica intestinale), quella a esordio neonatale, quella associata all'istiocitosi di Langerhans o alla sindrome da iper-IgM.

Le malattie metaboliche rappresentano la seconda indicazione al trapianto di fegato in età pediatrica.

L'elenco è lungo, ma le più frequenti risultano il difetto di alfa-1-antitripsina, la malattia di Wilson, i difetti del ciclo dell'urea, l'ipercolesterolemia fami-

liare, la tirosinemia, l'emocromatosi neonatale, alcuni disordini del metabolismo dei carboidrati (fruttosemia, glicogenosi). Un'indicazione ulteriore è costituita dalla fibrosi cistica, nella quale la cirrosi biliare è presente nel 10% dei pazienti dopo i 10 anni, e può essere causa di importante ipertensione portale, di peggioramento generale e della funzione respiratoria.

In tutte queste forme metaboliche l'indicazione al trapianto è il progressivo danno strutturale epatico con evoluzione in insufficienza epatica terminale, e l'assenza di alternative terapeutiche (farmacologiche o dietetiche).

A differenza delle malattie metaboliche classiche (quelle cioè con danno epatico evolutivo) esiste un'altra forma metabolica congenita, la malattia di Crigler-Najjar, per la quale può rendersi necessario il trapianto anche in assenza di danno strutturale epatico. In questo caso l'intervento è risolutivo nel correggere stabilmente il difetto enzimatico responsabile dell'ittero a bilirubina indiretta e del rischio di kernicterus.

Ulteriori indicazioni al trapianto epatico in età pediatrica sono infine l'epatite fulminante, la cirrosi legata a nutrizione parenterale di lunga durata per insufficienza intestinale (in questo caso è frequente la necessità di un trapianto combinato fegato-intestino), alcune forme di tumori epatici primitivi o secondari.

LA VALUTAZIONE E LA PREPARAZIONE AL TRAPIANTO

I bambini candidati a trapianto di fegato andrebbero riferiti precocemente per una valutazione, durante la quale sia possibile definire la reale necessità del trapianto e identificare quelle condizioni cliniche che sono passibili di terapia medica. Gli obiettivi principali della valutazione pre-trapianto, che viene eseguita congiuntamente dall'epatologo pediatrico e dal chirurgo sono:

- confermare la diagnosi;
- determinare lo stadio di gravità della malattia;
- considerare eventuali terapie alternative al trapianto;

- riconoscere eventuali controindicazioni al trapianto;

- stabilire un programma terapeutico in preparazione al trapianto.

La programmazione è alquanto complessa e comprende:

- vaccinazioni;
- supporto nutrizionale con formule specifiche per situazioni di compromissione della crescita legate alla colestasi cronica (ricorso precoce alla nutrizione enterale, più raramente alla parenterale);
- supplementazione con vitamine liposolubili ed eventualmente con albumina nel caso di compromissione della funzione di sintesi proteica;
- eventuale trattamento dell'ipertensione portale (diuretici per l'ascite, sclerosi o profilassi delle varici esofagee);
- precoce riconoscimento e trattamento di episodi colangitici;
- informare i genitori e quando possibile il paziente sull'iter del trapianto;
- pianificare la logistica del trasporto ed eventuale assistenza sociale.

Al termine della valutazione pre-trapianto è importante stabilire il più accuratamente possibile il grado di severità della malattia, in modo da poter definire, all'interno della lista d'attesa, il livello di urgenza del singolo paziente rispetto agli altri candidati.

A questo punto, se le condizioni cliniche lo consentono, il bambino viene inviato a domicilio, avendo preso contatti con il pediatra e il centro ospedaliero di riferimento, con il programma di aggiornare il Centro trapianti di qualunque significativa variazione della situazione clinica del bambino.

LE TECNICHE CHIRURGICHE DI TRAPIANTO

In assoluto, il primo trapianto di fegato venne eseguito da Thomas Starzl, proprio su un bambino, nel 1963, senza successo.

Dopo questo primo caso, e fino agli inizi degli anni Ottanta, l'unica opzione tecnica del trapianto di fegato in età pediatrica era il trapianto di fegato intero prelevato da un donatore che avesse un peso corporeo molto vicino a quello del ricevente. Poiché il numero di do-

natori pediatrici è insufficiente, fino al 50% dei bambini moriva in lista d'attesa senza poter essere trapiantato. Da allora molto è stato fatto per mettere a punto tecniche chirurgiche che offrissero al bambino porzioni di fegato adulto, compatibili per dimensioni e per garanzia di funzione.

Il primo di questi interventi fu l'impiego di un fegato di adulto ridotto su banco, in modo del tutto simile a una resezione epatica per tumore, senza poter utilizzare i segmenti non destinati al bambino. Questa tecnica consentì di risolvere il problema della scarsità di organi di dimensioni adeguate per i riceventi pediatrici, utilizzando il fegato di un donatore adulto per un bambino, ma di fatto trasferì il problema della scarsità di organi per trapianto dalle liste di attesa pediatriche a quelle degli adulti (molto più numerose), e generò una competizione tra le due fasce di età.

Fu solo nel 1988 che si riuscì a dividere (split) un fegato adulto in due porzioni di dimensioni diverse, la più piccola delle quali andava al bambino e la più grande rimaneva al donatore (se vivente) o veniva assegnata a un ricevente adulto.

Fu grazie alla tecnica messa a punto per la donazione da vivente (split in situ) applicata anche al donatore cadavere che da allora la disponibilità di organi per il bambino aumentò talmente da poter soddisfare tutte le richieste.

Il prelievo del lobo sinistro del fegato con la tecnica dello split in situ fu infatti effettuato anche da cadavere, dividendo l'organo già nella cavità addominale invece di farlo su banco dopo prelievo del fegato intero (*Figura 1*): in questo modo il fegato non subisce danni ischemici e l'emostasi è molto più sicura⁵. Ancora più recentemente è stata sviluppata un'ulteriore variante tecnica dello split, che consente la suddivisione del fegato in 2 porzioni di dimensioni simili (60% fegato destro, 40% sinistro), con le quali è possibile il trapianto di due adulti o di un adulto e di un adolescente⁶.

A partire dal 1997 questo programma di split liver in situ è stato sviluppa-

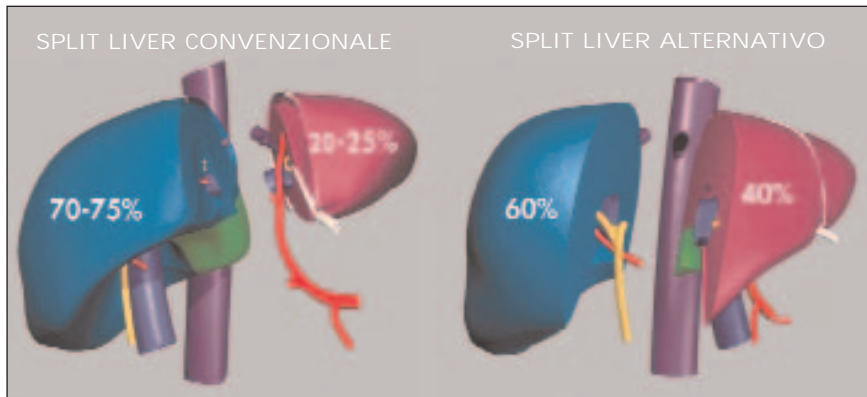


Figura 1. Tecniche chirurgiche per la divisione in situ del fegato e volume dei graft (split liver).

to anche nel nostro Paese, mediante la stretta collaborazione tra il nostro Centro Pediatrico e altri Centri di trapianto per adulti afferenti al NIT (Nord Italian Transplant).

IL FOLLOW-UP POST-TRAPIANTO

Viene svolto sempre in stretta collaborazione con i Centri inviati, a cui il bambino viene riaffidato a distanza di circa un mese dal trapianto, dopo la dimissione e un primo periodo di soggiorno a Bergamo al di fuori dall'Ospedale.

I punti fondamentali del follow-up riguardano il monitoraggio di:

- stato generale e valutazione della crescita;
- funzione epatica con particolare attenzione alla possibilità di rigetti acuti (precoci o tardivi) e cronici: per i primi, che costituiscono un'evenienza non infrequente soprattutto a breve distanza dall'intervento, è obbligatoria la conferma biotipica del sospetto di rigetto prima del trattamento (boli di steroide); i secondi sono rari, e si manifestano di solito a lunga distanza dal trapianto, principalmente con un quadro di danno biliare progressivo (*vanishing bile duct syndrome*);
- livello ematico dei farmaci immunosoppressivi impiegati (il principale dei quali è oggi il tacrolimus), da adeguare mediante modificazioni della dose in base alla funzione del graft e del tempo trascorso dal trapianto;
- possibili infezioni legate all'immunosoppressione, con particolare atten-

zione a quelle virali (CMV ed EBV). Per il citomegalovirus, il rischio è maggiore se il fegato trapiantato viene da un donatore CMV-positivo (come è di solito) e viene assegnato a un bambino piccolo (che può essere CMV-negativo). In questo caso, alla sospensione del trattamento antivirale profilattico nelle settimane immediatamente successive al trapianto, il rischio di infezione ovviamente esiste, e il dato va controllato periodicamente nel tempo anche in assenza di problemi clinici. Nel caso del virus di Epstein-Barr, l'attenzione è motivata dalla possibile acquisizione o riattivazione dell'infezione nel bambino in trattamento immunosoppressivo, con il rischio di sviluppare malattia linfoproliferativa; conoscere il numero di copie circolanti di EBV obbliga infatti, di fronte a un loro aumento significativo, a ridurre il dosaggio dei farmaci anti-rigetto, ricorrendo al sistema immunitario la competenza necessaria al controllo dell'infezione⁷;

□ monitoraggio dei marker di autoimmunità (livello di immunoglobuline, auto-anticorpi) per il rischio di insorgenza di epatite autoimmune "de novo": questa complicanza si è recentemente aggiunta a quelle che possono interessare il trapiantato di fegato (soprattutto se bambino); la sua patogenesi non è ancora del

tutto compresa; le caratteristiche immunologiche e istologiche richiamano l'epatite autoimmune "classica" e al momento il trattamento viene condotto associando al tacrolimus lo steroide e l'azatioprina⁸.

Questo programma di follow-up prevede, da parte del Centro, un servizio di costante disponibilità telefonica per i contatti necessari con le famiglie e i curanti, come anche la disponibilità al ricovero in tempo reale, qualora esista il rischio di complicanze particolarmente severe o che richiedano indagini strumentali (biotipiche, di radiologia interventistica ecc.), non disponibili nella sede che segue il bambino.

RISULTATI DEL CENTRO TRAPIANTO DI FEGATO DI BERGAMO

Nel periodo ottobre 1997-gennaio 2002 sono stati eseguiti nel nostro Centro 156 trapianti di fegato pediatrici in 141 bambini (Figura 2). La casistica attualmente seguita dal Centro riguarda inoltre altri 40 bambini trapiantati prima di questo periodo, in Italia o all'estero.

L'età mediana dei trapianti eseguiti a Bergamo è risultata essere di 1,5 anni (il bambino più piccolo aveva un mese), confermando il dato già noto della maggiore necessità di trapianto per i bambini più piccoli (Figura 3). La me-

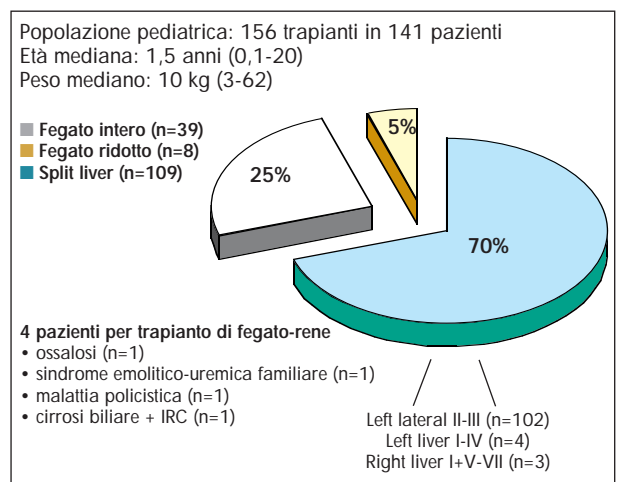


Figura 2. Trapianti di fegato pediatrico eseguiti dal Centro Trapianto di Fegato di Bergamo nel periodo ottobre 1997-gennaio 2002: caratteristiche della casistica e delle tecniche chirurgiche impiegate.

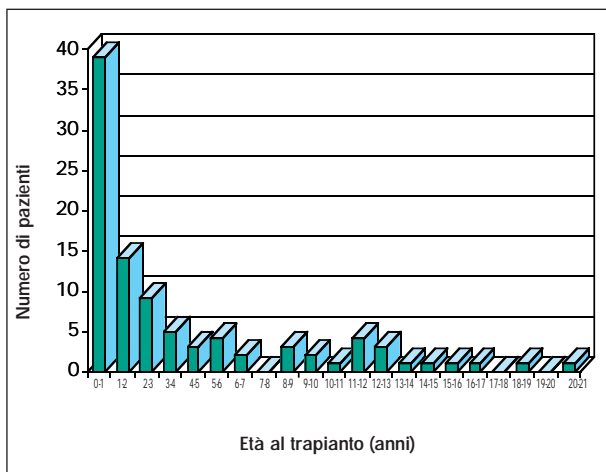


Figura 3. Distribuzione dell'età dei pazienti al trapianto di fegato.

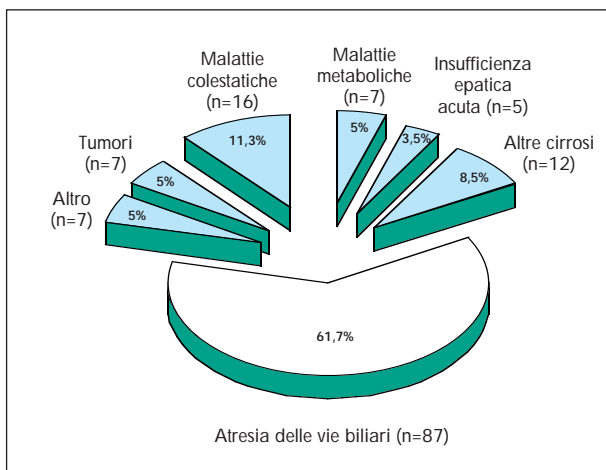


Figura 4. Distribuzione delle principali indicazioni al trapianto di fegato pediatrico.

diana del peso è risultata di 10 kg (l'intervento è stato eseguito anche in un bambino di 3 kg).

La principale indicazione (Figura 4) è stata l'atresia biliare (62%), seguita a distanza dalle altre malattie colestatiche, cirrosi criptogenetiche, malattie metaboliche e tumori epatici primitivi. Cinque bambini sono stati trapiantati per insufficienza epatica acuta. Quattro bambini hanno ricevuto un trapianto combinato fegato-rene (uno per ossalosi/ossaluria, uno per malattia policistica viscerale, uno per sindrome uremico-emolitica ricorrente familiare da difetto di fattore H, uno per cirrosi biliare associata a insufficienza renale cronica).

In 15 casi si è reso necessario un secondo trapianto: la causa principale di

ritrapianto (8 casi) è rappresentata dalla trombosi dell'arteria epatica; in 2 casi da ostacolo al deflusso ematico dal fegato in cava superiore; in 2 casi da rigetto cronico; in singoli casi da rigetto ipercuto, da complicanze biliari, da "primary non function".

La tecnica chirurgica impiegata è stata nel 70% dei casi quella di split liver (Figura 2); nel 25% dei casi è stato possibile utilizzare un fegato intero; quasi del tutto scomparso è invece l'impiego del fegato ridotto.

L'impiego estensivo dello split ha consentito di poter soddisfare le necessità dei bambini più piccoli (più del 90% dei bambini erano di età inferiore a 3 anni), e ha consentito di abbattere la lista di attesa (la cui mediana è inferiore al mese dal momento della messa in lista). Di conseguenza, non si è verificato alcun decesso in lista d'attesa (a differenza del 50% di morti in lista relativo al periodo antecedente la tecnica di riduzione del fegato e del 10-20% prima dello split). La nostra esperienza dimostra pertanto che in Italia non vi è bisogno di ricorrere per l'età pediatrica al trapianto di fegato da donatore vivente.

La terapia immunosoppressiva è stata condotta secondo le usuali modalità: iniziata durante l'intervento di trapianto, viene quindi mantenuta indefinitamente. Il protocollo iniziale prevede l'associazione di steroide e tacrolimus (questo farmaco, negli ultimi 2 anni, ha sostituito del tutto la ciclosporina). La dose del cortisone viene quindi progressivamente ridotta, portata a giorni alterni e sospesa a 4-6 mesi dal trapianto. Quella del tacrolimus (FK 506) viene anch'essa progressivamente ridotta, tenendo sempre conto del tem-

MESSAGGI CHIAVE

□ Due bambini ogni 10.000 (100 per anno in Italia) hanno una epatopatia che li candida al trapianto, nella metà dei casi, entro i primi 2 anni di vita.

□ Lo sviluppo delle tecniche del trapianto da donatore vivente o da cadavere ha più che raddoppiato la disponibilità degli organi da trapiantare, ha azzerato la mortalità in lista d'attesa e ha reso possibile una risposta adeguata e tempestiva a questo bisogno anche nel nostro Paese.

□ Le indicazioni più comuni al trapianto sono le malattie colestatiche con al primo posto l'atresia delle vie biliari (62% circa); seguono le malattie metaboliche (difetto di α 1-antitripsina, malattia di Wilson, difetti del ciclo dell'urea, fibrosi cistica, e altro) e infine le insufficienze epatiche acute, tra cui l'epatite autoimmune.

□ La preparazione e il follow-up del trapianto richiedono altrettanta competenza specifica che l'intervento. Le complicanze peculiari sono, oltre al rigetto, le deiscenze dell'anastomosi biliare, la trombosi dell'arteria epatica, l'infezione cronica da CMV e da EBV, l'epatite autoimmune.

□ La centralizzazione sia dell'intervento di Kasai sia del trapianto di fegato ha cambiato la prognosi delle epatopatie usualmente mortali del bambino, con una sopravvivenza globale >90%.

po trascorso dal trapianto e dell'eventuale presenza di rigetti acuti. Per tutto il primo anno dopo il trapianto, nel periodo cioè che richiede un maggiore livello di immunosoppressione, i bambini ricevono la profilassi per infezioni virali (erpetiche), micotiche e per lo *Pneumocystis carinii*.

Viene inoltre iniziato il monitoraggio periodico dell'infezione da CMV e da EBV, con trattamento antivirale immediato in caso di infezione da CMV e riduzione dell'immunosoppressione in caso di infezione da EBV. Inizia inoltre la sorveglianza per il rischio di epatite autoimmune "de novo".

Nel caso di peggioramento della funzione epatica viene eseguita una biopsia prima di ogni decisione terapeutica, che viene presa solo dopo una diagnosi di certezza.

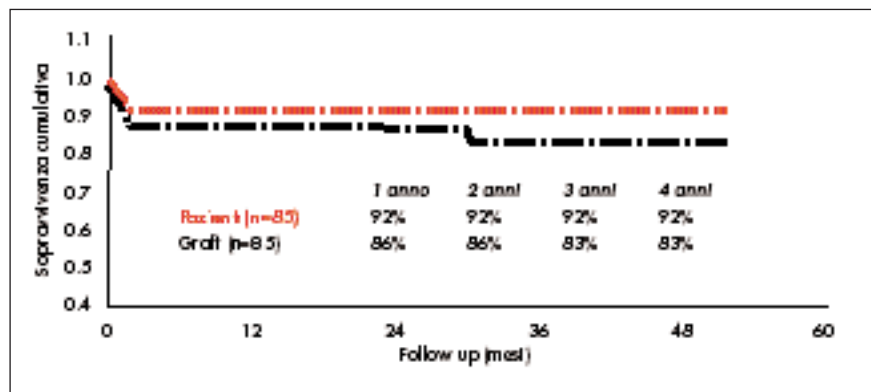


Figura 5. Sopravvivenza globale in bambini trapiantati per atresia delle vie biliari.

Non sono previste biopsie di routine. Per i 141 bambini trapiantati (indipendentemente dall'indicazione che comprende anche il trapianto in urgenza per epatite fulminante), la sopravvivenza globale risulta vicina al 90% e soprattutto si mantiene stabile nel tempo. Questo indica che le eventuali complicanze successive hanno influito minimamente sulla sopravvivenza. I dati sono ancora migliori se si esaminano separatamente i risultati ottenuti nei bambini trapiantati per atresia biliare (che rappresentano più della metà della casistica); in questo caso la sopravvivenza è stabilmente superiore al 92% (Figura 5).

Le complicanze maggiori registrate sono state di ordine medico e chirurgico; queste ultime sono più frequenti a breve distanza dal trapianto e sono rappresentate da:

□ **complicanze vascolari** (14 pazienti): particolarmente severa è la trombosi dell'arteria epatica (9 casi, dei quali 7 dopo trapianto di fegato intero e 2 dopo split-liver), che ha richiesto per 8 volte il ritrapianto; un bambino è deceduto prima del secondo intervento chirurgico. 2 trombosi portali hanno richiesto la riconfezione dell'anastomosi e 2 ostacoli allo sbocco delle sovraepatiche hanno reso necessario il ritrapianto (in un caso il problema è stato risolto con metodica di radiologia interventistica);

□ **complicanze biliari** (25 pazienti): 8 deiscenze dall'anastomosi biliare han-

no richiesto un nuovo intervento di anastomosi; per le 17 stenosi bilio-digestive, il reintervento si è reso necessario in 4 casi; negli altri 13 sono state sufficienti dilatazioni pneumatiche con metodica di radiologia interventistica.

Le complicanze importanti di ordine medico sono state rappresentate da:

□ **rigetti acuti**: hanno interessato il 78% dei bambini in terapia con ciclosporina; la percentuale è scesa al 20% dopo il passaggio al tacrolimus; tutti gli episodi di rigetto acuto sono stati risolti e non hanno mai comportato la perdita dell'organo;

□ **rigetti cronici**: si sono avuti 3 casi, tutti dopo obbligata sospensione della terapia immunosoppressiva, per varicella o per malattia linfoproliferativa legata al trapianto: 2 bambini sono stati ritrapiantati con esito favorevole, uno è deceduto;

□ **infezioni severe**: si sono verificate un'infezione da *Pneumocystis carinii*, un caso di infezione cronica da Herpes zoster, un caso di bartonellosi (ad esclusivo interessamento linfonodale addominale), un caso di sepsi da pneumococco (anche in questo caso la risoluzione è stata completa);

□ **malattia linfoproliferativa** legata al trapianto, associata a infezione da Epstein-Barr virus: 2 casi sono regrediti con la sospensione temporanea dell'immunosoppressione; 2 casi sono stati risolti, associando chemioterapia

e somministrazione di anticorpi monoclonali anti-CD20.

□ **epatite autoimmune "de novo"**: questa diagnosi è stata posta in 5 bambini per la contemporanea presenza di citolisi, ipergammaglobulinemia, positività per autoanticorpi (ANA, SMA o LKM), danno istologico lobulare e di interfaccia, risposta clinica all'aggiunta dello steroide (associato o meno all'azatioprina). Questi bambini sono tuttora in trattamento. In altri 10 bambini sono presenti autoanticorpi a distanza dal trapianto (erano assenti in precedenza), a un titolo generalmente fluttuante, senza citolisi significativa; per questi bambini è in atto al momento soltanto un programma di sorveglianza.

I risultati del nostro programma dimostrano che è possibile soddisfare la richiesta di trapianto di fegato pediatrico nel nostro Paese, senza la necessità di ricorrere a Centri di trapianto stranieri e al trapianto da donatore vivente.

Bibliografia

- Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organ available for transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:404-10.
- Spada M, Gridelli B, Colledan M, et al. Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Liver Trans* 2000;6: 415-28.
- Kelly DA. Current results and evolving indications for liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;2:214-21.
- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Prognosis of biliary Atresia in the era of liver Transplantation. French National Study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30:606-11.
- Rogiers X, Malagò M, Habib N, et al. In situ splitting of the liver in the heart-beating cadaveric organ donor for transplantation in two recipients. *Transplantation* 1995;59:1081-3.
- Colledan M, Andorno E, Valente U, et al. A new splitting technique for liver grafts. *Lancet* 1999;353:1763.
- Gridelli B, Spada M, Riva S, et al. Circulating Epstein-Barr virus DNA to monitor lymphoproliferative disease following pediatric liver transplantation. *Transpl Int* 2000;13 Suppl 1:S399-401.
- Kerker N, Hadzic N, Davies ET, et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998;351:409-1.

Colestasi nella mononucleosi infettiva da virus di Epstein-Barr

FRANCESCO MASSEI, GABRIELLA PALLA, CLAUDIO UGHI, ILARIA TALINI, PIERANTONIO MACCHIA, GIUSEPPE MAGGIORE

Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, I Divisione di Pediatria, Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Università di Pisa

CHOLESTASIS AS A PRESENTING FEATURE OF ACUTE EPSTEIN-BARR INFECTION
(Medico e Bambino 21, 308-310, 2002)

Key words

Cholestasis, Epstein-Barr virus (EBV), Infectious mononucleosis

Summary

Although biochemical evidence of liver damage is frequent in children with EBV infectious mononucleosis, signs or symptoms related to an impaired bile flow as jaundice or pruritus are rare. The Authors report three cases observed in a two-year period with acute EBV infectious mononucleosis presenting with cholestasis and abrupt onset, and describe findings of a retrospective review for evidence of liver involvement of 54 children with EBV related infectious mononucleosis.

Biochemical evidence of liver damage was present in 27 patients with two patterns: isolated increase of aminotransferase with normal serum γ -glutamyl transpeptidase (γ GT) activity in 16, and simultaneous increase of aminotransferase and γ GT activity in 10. All patients recovered within a period of 2 weeks to 3 months. EBV infection may start with cholestasis with a biochemical pattern characterised by a significant increase of γ GT, but a moderate increase of aminotransferase. Elevation of γ GT in EBV infectious mononucleosis suggests a virus-induced, self-limited cholangiocyte damage.

L'interessamento epatico in corso di mononucleosi infettiva da virus di Epstein-Barr (EBV) nel soggetto immunocompetente è frequente ed è comunemente caratterizzato da un moderato e transitorio incremento delle aminotransferasi sieriche¹. Sono peraltro pochi i pazienti che sviluppano ittero, mentre sono estremamente rari i quadri di grave insufficienza epatica o di severa colestasi².

Riportiamo di seguito i dati di tutti i pazienti con infezione EBV-correlata osservati in un periodo di 2 anni (dal 1996 al 1998) presso la Clinica Pediatrica I dell'Università di Pisa, per verificare la frequenza e l'entità del coinvolgimento epatico; descriviamo inoltre tre casi paradigmatici che hanno presentato un quadro di franca colestasi all'esordio della malattia (vedi box).

IL DANNO EPATICO NELLA MONONUCLEOSI: ANALISI DI UNA CASISTICA

Metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente le cartelle cliniche di 54 bambini consecutivi (27 maschi, età mediana 7 anni, range 13 mesi-19 anni), affetti da mononucleosi EBV-correlata, osservati presso la Clinica Pediatrica I dell'Università di Pisa negli ultimi 2 anni. Tutti mostravano evidenza sierologica di infezione da EBV in fase acuta; in tutti i pazienti sono stati valutati gli indici di citolisi epato-biliare (bilirubina, ALT, γ GT) e di funzionalità epatica (tempo di protrombina) ed è stato inoltre effettuato uno studio ecografico dell'albero biliare, nonché la determinazione degli acidi biliari sierici nei casi con elevati livelli di γ GT.

Caso 1. Un insolito prurito

Chiara è una ragazzina di 13 anni che giunge alla nostra osservazione per un prurito diffuso a tutto il corpo, comparso improvvisamente una settimana prima, senza alcuna causa apparente. Il giorno successivo Chiara presenta un episodio di vomito, cui fa seguito una progressiva e profonda astenia.

Per l'insistenza del prurito e la comparsa di macule simil-ecchimotiche alle cosce, Chiara viene inviata in Clinica per accertamenti.

La ragazza è in buone condizioni generali; non si evidenziano in particolare subittero, linfadenopatie superficiali o epatosplenomegalia; sono evidenti invece, a livello delle cosce, irregolari macule "purpuriche" simil-ecchimotiche, non dolenti, né dolorabili. È presente prurito diffuso.

Eseguiamo alcuni esami: l'emocromo evidenzia una leucocitosi (10.760/mmc) con linfocitosi e presenza di linfociti "atipici" e una modesta piastrinopenia (139.000/mmc). Nella norma risultano la bilirubina, l'attività protrombinica, la proteinemia totale e l'albuminemia. Risultano elevate invece le ALT (5,5xN), le γ GT (6xN) e gli acidi biliari (18 μ mol/l). Le immunoglobuline sieriche mostrano IgG di 1470 U/l, IgA 165 mg/dl, IgM 380 mg/dl.

L'ecografia epatica risulta nella norma. Negativa risulta la sierologica HAV-IgM, l'HbsAg, l'anti-HBc-IgM, l'anti-HCV, l'anti-CMV-IgM. Risultano invece positivi gli anti-EBV-VCA-IgM con EBNA negativi.

L'evoluzione è caratterizzata da uno spontaneo e sensibile miglioramento clinico (scomparsa dell'astenia e del prurito, risoluzione della porpora), con normalizzazione dei parametri biochimici (ALT, γ GT, acidi biliari) entro 4 settimane.

SEGNI CLINICI E BIOUMORALI DI 11 PAZIENTI CON MONONUCLEOSI EBV-CORRELATA E AUMENTO DELLE GAMMA-GLUTAMIL-TRANSEPTIDASI ALL'ESORDIO

	Paz. 1	Paz. 2	Paz. 3	Paz. 4	Paz. 5	Paz. 6	Paz. 7	Paz. 8	Paz. 9	Paz. 10	Paz. 11	
Età (anni)/sesso	8/F	9/F	2,5/M	14/F	10/M	16/M	15/F	3/F	15/F	9/F	7,5/M	
Sintomi	Febbre Faringite Adenite cervicale	Febbre Astenia Esantema	Pallore Astenia Esantema	Febbre Faringite Astenia	Febbre Faringite Adenite cervicale	Febbre Faringite Adenite cervicale	Febbre Faringite Astenia	Febbre Faringite Astenia	Febbre Anoressia Astenia	Febbre Faringite Adenite cervicale	Febbre Anoressia Astenia Ostruzione nasale	Febbre Anoressia Adenite cervicale
Epatomegalia o splenomegalia	-	Si	Si	-	Si	-	Si	Si	-	Si	Si	
ALT (xN)	7	5	7,8	N	2	12,3	6,8	37,2	5,2	4,4	2,7	
γGT (xN)	5	3,4	3,7	5,1	3,1	6,2	5,7	3,4	8,3	3,8	3,8	

Tabella 1

Risultati

Nessun paziente mostrava ittero o segni di insufficienza epatocellulare. In 27 pazienti (50%) erano evidenti segni biochimici di danno epatico. Un isolato incremento dei livelli delle ALT (da 2 a 8,6 volte la norma) si osservava in 16

dei 27 pazienti. 10 pazienti mostravano elevati valori di γGT (da 2 a 8,3 volte la norma), associati a un incremento delle ALT (da 2 a 12 volte la norma); in un caso l'aumento delle γGT era l'unico segno dell'interessamento epatico (*Tabella 1*).

In tre pazienti l'anamnesi risultava positiva per assunzione di farmaci (antibiotici) nei giorni precedenti la consultazione.

L'ecografia delle vie biliari risultava negativa in tutti i pazienti con elevati valori di γGT.

Caso 2. Una febbre "gialla"

Ilaria, 15 anni, una settimana prima del ricovero comincia a presentare febbre elevata che viene trattata con paracetamolo. Nei giorni successivi, oltre al persistere della febbre, compaiono epigastralgie di tipo crampiforme, seguite da ittero cutaneo con emissione di urine color tè carico, il giorno antecedente il ricovero.

All'ingresso la ragazza appare in buone condizioni generali, è febbrile, il colorito è francamente itterico; l'ispezione dell'orofaringe mostra un quadro di faringotonsillite eritematosa con peccchie sul palato molle, e la palpazione addominale evidenzia epatomegalia (+2 cm dall'AC) e splenomegalia (+2,5 cm dall'AC).

Il laboratorio evidenzia una leucocitosi (18.200/mmc) con linfo-monocitosi e presenza di linfociti "atipici", Hb 10,8 g/dl, piastrine 164.000/mmc, bilirubina totale 5,6 mg/dl con 3,2 mg/dl di bilirubina diretta, AST 4xN, ALT 6xN, γGT 4xN, acidi biliari 25 μmol/l. L'attività protrombinica è pari al 78%.

L'ecografia epatica e delle vie biliari risulta nella norma. Risultano negative l'HAV-IgM, l'HbsAg, l'anti-HBc-IgM, l'anti-HCV, l'anti-CMV-IgM. Risultano invece positivi il monotest e la determinazione degli anti-EBV-VCA-IgM; gli anticorpi EBNA sono negativi. La febbre persiste ancora per una settimana, l'ittero si attenua, e gli indici bioumorali di colestasi (bilirubina, ALT, γGT, acidi biliari) si normalizzano spontaneamente in 4 settimane.

Caso 3. Due occhi "cinesi"

Marco, 10 anni, da cinque giorni presenta febbre elevata, prevalentemente alla sera, alla quale si associano ostruzione nasale ingrossante, astenia, anoressia e qualche episodio di vomito. Il giorno precedente il ricovero la febbre spontaneamente scompare ma compare ittero, e le urine assumono un colorito tipo tè carico.

All'ingresso Marco appare in buone condizioni generali; presenta ittero, evidente edema delle palpebre superiori, modico aumento di volume dei linfonodi laterocervicali, epatomegalia (+2 cm dall'AC). Il laboratorio evidenzia una leucocitosi (12.630/mmc) con monocitosi e presenza di linfociti "atipici" e plasmacellule, Hb 13,5 g/dl, piastrine 175.000/mmc, bilirubina totale 4,6 mg/dl con 3,5 mg/dl di bilirubina diretta, AST 3,5xN, ALT 7xN, γGT 7xN, acidi biliari 178 μmol/l. L'attività protrombinica è pari al 98%.

L'ecografia epatica e delle vie biliari risulta nella norma. Risultano negative l'HAV-IgM, l'HbsAg, l'anti-HBc-IgM, l'anti-HCV, l'anti-CMV-IgM. Risultano invece positivi il monotest e la determinazione degli anti-EBV-VCA-IgM; gli anticorpi EBNA sono negativi.

Al follow-up l'ittero, la bilirubina, le ALT, le γGT e gli acidi biliari si sono normalizzati nel giro di un mese circa.

MESSAGGI CHIAVE

□ L'infezione da EBV ha un'espressione epatica, di regola asintomatica, che si esprime con un significativo incremento delle transaminasi nel 50% dei casi; in 2/3 dei casi questo aumento è isolato, nei restanti si associa a un aumento delle γ GT.

□ Segni clinici o di laboratorio di colestasi o di insufficienza epatica non fanno parte del pattern usuale dell'infezione da EBV.

□ Tuttavia, in 3 casi su 50 studiati nel corso di due anni sono stati rilevati segni clinici di colestasi (ittero o prurito), con aumento delle γ GT, della bilirubina e degli acidi biliari.

In tutti i casi si assisteva alla normalizzazione degli indici bioumorali di interessamento epatico in tempi variabili da 2 settimane a 3 mesi. Nessun paziente fu sottoposto ad agobiopsia epatica.

Discussione

Sebbene i segni biochimici di coinvolgimento epatico nel corso di mononucleosi EBV-correlata in età pediatrica siano frequenti, sono invece rari sintomi quali ittero o prurito, indici di un interessamento delle vie biliari³.

Nei tre casi descritti l'infezione da EBV era esordita proprio con segni o sintomi espressione di colestasi, ittero

in due e prurito isolato in uno, come unico segno clinico. La colestasi era poi confermata dagli elevati livelli serici degli acidi biliari ed era inoltre caratterizzata da un significativo incremento delle γ GT sieriche.

La valutazione retrospettiva dei 54 casi con mononucleosi EBV-correlata mostrava un asintomatico coinvolgimento epatico in 27 pazienti, secondo due differenti pattern di laboratorio: uno caratterizzato da un isolato e moderato (< 10 volte la norma) incremento delle aminotransferasi con normali livelli di γ GT, l'altro con un incremento sia delle aminotransferasi che delle γ GT. Si può pertanto ipotizzare che i tre casi descritti rappresentino un sottogruppo "sintomatico" degli 11 pazienti con aumento delle γ GT.

L'epatite acuta virale itterica, dal punto di vista biochimico, è caratterizzata da un marcato incremento delle aminotransferasi seriche, generalmente ≥ 10 volte la norma, con un moderato incremento delle γ GT, inferiore comunque a 5 volte rispetto ai valori normali⁴. Nei nostri pazienti le aminotransferasi erano solo lievemente aumentate, con livelli comunque sempre inferiori a 10 volte i valori normali, come tipicamente descritto nella mononucleosi EBV-correlata⁵. In 11 pazienti (in 4 dei quali l'aumento delle γ GT era ≥ 5 volte la norma), comunque, il significativo incremento delle γ GT è sugge-

stivo di un danno a carico delle cellule del sistema biliare epatico, come segnalato peraltro in lavori sperimentali sul topo⁶.

Il classico quadro clinico dell'infezione da EBV quali febbre, adenomegalia, ostruzione nasale, tonsillite esudativa ed edema delle palpebre superiori erano presenti in modo incostante nei tre casi presentati, mentre era sempre presente il reperto di linfomonocitosi con linfociti "atipici" nello striscio periferico. Tutti mostravano una normale funzione epatica, mentre la colestasi era sempre self-limited.

Bibliografia

1. Davison S. Acute hepatitis. In: Kelly D (ed). Disease of the liver and biliary system in children. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1999:70.
2. Pediatric Clinical Gastroenterology. Roy C, Silverman A, Alagille D (eds). Mosby, 1995: p.706.
3. Edoute Y, Baruch Y, Lachter J, et al. Severe cholestatic jaundice induced by Epstein-Barr virus infection in elderly. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:821-4.
4. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, et al. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12:21-6.
5. Horwitz CA, Burke MD, Grimes P, Tombers J. Hepatic function in mononucleosis induced by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. Clin Chem 1980;26:243-6.
6. Leonard TB, Neptun DA, Popp JA. Serum gamma-glutamyl transferase as a specific indicator of bile duct lesion in the rat liver. Am J Pathol 1984;116:262-9.

ACP ovest

ALLE PRESE CON I PROBLEMI DEL SONNO E DELL'ALIMENTAZIONE

INCONTRO CON BERTRAND CRAMER

Torino, 28 settembre 2002 - ore 8.45-13.00 - Villa Gualino

Bertrand Cramer è psicoanalista, ex primario della Clinica Universitaria di Ginevra. È uno dei pionieri dell'approccio relazionale ai disturbi funzionali, comportamentali e psichici del bambino. È promotore di una nuova tecnica terapeutica: la terapia congiunta madre-bambino, particolarmente usata nella primissima infanzia. Nelle sue osservazioni si avvale frequentemente dell'analisi, spesso condivisa con i genitori, delle interazioni filmate madre-bambino. È autore di alcuni libri, editi in Italia, scritti con linguaggio rigoroso e insieme molto semplice e affascinante.

B. Cramer "Il bambino che non dorme"

Presentazione di un caso clinico da parte di un pediatra
Discussione

B. Cramer "Il bambino che non mangia"

Presentazione di un caso clinico da parte di un pediatra
Discussione